

Année 1956

N°
273

THESE
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

-o-o-o-o-

par
R O U I L L E R Monique
Externe des Hôpitaux de Nantes
Née le 13 Juillet 1928 à NANTES (Loire-Inférieure)

-o-o-o-o-

Présentée et soutenue publiquement le :

-o-o-o-o-

TITRE
PROBLEMES

SOULEVES PAR UNE ANEMIE GRAVE A RECHUTES

chez

UN NOURRISSON OBSERVE PENDANT 22 MOIS

-o-o-o-o-o-o-

Président
M. le Professeur CATHALA

-o-o-o-o-o-o-

Editions BALTER

Année 1956

N°

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

-o-o-o-o-o-

par
R O U I L L E R Monique
Externe des Hôpitaux de Nantes
Née le 13 Juillet 1928 à NANTES (Loire-Inférieure)

-o-o-o-o-o-

Présentée et soutenue publiquement le :

-o-o-o-o-o-

TITRE
PROBLEMES

SOULEVES PAR UNE ANEMIE GRAVE A RECHUTES

chez

UN NOURRISSON OBSERVE PENDANT 22 MOIS

-o-o-o-o-o-o-o-

Président
M. le Professeur CATHALA

-o-o-o-o-o-o-o-

Editions BALTER

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

NOM du candidat : R O U I L L E R

Prénom : Monique

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

I

ROUILLER Monique
Problèmes soulevés par une
anémie grave à rechutes chez
un nourrisson observé pendant
22 mois
PARIS
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. BALTER

2

ROUILLER Monique
Problèmes soulevés par une
anémie grave à rechutes chez
un nourrisson observé pendant
22 mois
PARIS
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. BALTER

3

ROUILLER Monique
Problèmes soulevés par une
anémie grave à rechutes chez
un nourrisson observé pendant
22 mois
PARIS
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. BALTER

4

ROUILLER MONIQUE
Problèmes soulevés par une
anémie grave à rechutes chez
un nourrisson observé pendant
22 mois
PARIS
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. BALTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153722_0028

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHAMPY, OLERC, DELBET, GOUGEROT, (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (J.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
(Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
Cliniques (Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H.)
(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE-D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de Puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentale et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu ;	BENARD (H.)
Cliniques (Bichat	LAROCHE (G.)
Médicales (Cochin	MOREAU (R.)
(Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (L.)

Cliniques obstétricales	(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	(Baudelocque.....	LEVY-SOLAL (E.)
	(Port-Royal.....	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MOUQUIN (M.)
Histologie		CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de première enfance		CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologique expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P.)
Thérapeutique		TURPIN (R.)

II - PROFESSIONS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE (J.)
	(DELMAS (A.) Pr.
Anatomie Pathologique	(N....
	(GAUTHIER-VILLAR
	(Mlle P. Pr. s.
	(BUSSEY (F.)
	(GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	(FASQUELLE (R.)
	(NEVOT (A.)
Biologie Médicale	(BOURLIERE (F.)
Chimie Médicale	(ETTORI J Pr.s.ch
	(JAYLE M.F. Pr.s.
	(SCHAPIRA (F.)
Dermato-Syphiligraphie	(DUPERRAT (F)
Histologie	(BULLIARD H Pr.s.
	(COUJARD (R.)
	(N....

Hydrologie	DEBRAY C
Hygiène	BOYER J
	(DEPARIS M
Médecine Légale et du Travail.....	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENGUE A
Neuro-Chirurgie	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN P
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie	
Oto-Rhino-Laryngologie	HALPHEN E Pr.s.ch.
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
Pathologie Médicale	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DOMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LANGE M
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAT J
Pédiatrie.....	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N...

Physiologie	(CHEYMOL J.H. Pr.s.c.) BARGETON D. Pr.s.c.
Physique Médicale	(PARROT J.L.) DJOURNO A. Pr.s.ch
Pneumo-phtisiologie	(GOUGEROT L) KREIS B
Psychiâtrie	BARUK H
Psychiâtrie infantile	MICHAUX L
Stomatologie	CERNEA (CHAPUT Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignerent
Urologie	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale	ECALLE G
Clinique Ophthalmologique	RENARD G
Clinique Urologique	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction	Docteur HAHN A
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE P, LE NOIR G, METIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, le Docteur ROUILLER

A MA MERE

A MA SOEUR, A MES FRERES

A MA FAMILLE,

A MES AMIS

A MES MAITRES AUX HOPITAUX DE NANTES

-:-:-:-:-

MM. les Docteurs VERAN, GIROIRE, CHARBONNEL,
Yves BUREAU, BOQUIEN, HERVOUET, PICHAT, KROPFF,
PICARD, Jean HOREAU, M; LEROUX, GRISLAIN, LEMOINE,
DUVERGER, RODAT, ROBERT, BUREAU

dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

-:-:-:-:-

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE NANTES

-:-:-:-:-

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur CATHALA

Professeur d'Hygiène et de clinique de la
première enfance

Médecins des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, ce dont nous le remercions
respectueusement.

A M. Le Professeur Jean BERNARD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux de Paris

en témoignage de reconnaissance pour
la contribution qu'il a bien voulu apporter à notre travail.

A M. Le Professeur Julien MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale

Médecins des Hôpitaux de Paris

Respectueux hommages

A M. le Professeur J.R. GRISLAIN

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de NANTES

Médecin des Hôpitaux de NANTES

dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe, et qui nous a inspiré le sujet de cette thèse - En témoignage de vive gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son service - et aidé de ses conseils.

PROBLEMES SOULEVES PAR UNE ANEMIE GRAVE A
RECHUTES
chez
UN NOURRISSON OBSERVE PENDANT 22 MOIS

- INTRODUCTION -

En 1946, les travaux de Boormann, Dodd et Loutit ont montré qu'il fallait distinguer parmi les anémies hemolytiques acquises, les anémies dues à une auto-immunisation par des anticorps sériques - l'origine de ces derniers étant liée à la fixation d'antigènes sur les globules rouges.

Ces anémies qui semblent obéir jusqu'à un certain point au génie épidémique se voient peu chez l'adulte et très peu chez l'enfant.

Cette absence de fréquence ne serait-elle pas en partie imputable à la rareté des études immunologiques, avant ces dernières années-études indispensables pour affirmer le diagnostic ?

Aussi nous a-t-il semblé intéressant de rapporter un cas d'anémie à rechutes que nous pensons pouvoir être rangé dans les anémies hémolytiques acquises par auto-anticorps - malgré l'absence de tests immuno-hématologiques.

Cette observation très détaillée a été pendant plusieurs mois l'objet d'une erreur de diagnostic, puisqu'on pensait à une leucose. En réalité cette erreur a été un bénéfice pour l'enfant, car le traitement a été suivi d'une parfaite guérison semble-t-il.

...../.....

CHAPITRE I

OBSERVATION

Philippe A...., né le 8 Juillet 1953, à terme, pesant 3.900 grs, est le troisième enfant de parents bien portants, non consanguins (la grossesse avait été normale, et l'accouchement, qui s'était effectué par le siège avait entraîné un peu de cyanose).

Les collatéraux de cet enfant ont toujours eu un état de santé satisfaisant.

Alimenté au lait de vache, le jeune Philippe présente un développement normal exempt de tout phénomène pathologique jusqu'au début de Décembre 1953, A cette date, on relève l'existence d'une angine banale. Ce n'est que le prélude des manifestations pathologiques familiales. En effet un ictère infectieux se manifeste chez le frère le 15 Décembre, et chez le père le 31 Décembre 1953.

A la même époque une épidémie d'affections à virus sévit dans l'agglomération d'environ 1.200 habitants. Une telle quantité d'enfants présentent une hépatite à virus que la fermeture des écoles est envisagée. Par contre les adultes contractent presque tous une forte grippe ; peu font un ictère.

Vers le 10 Janvier 1954, débute la maladie actuelle de ce nourrisson, - début marqué par une pâleur assez accentuée des téguments et des muqueuses et ne s'accompagnant pas de température. L'enfant refuse de plus en plus de boire, et présente quelques vomissements et un peu de diarrhée.

La décoloration qui affole la famille s'accroît progressivement de jour en jour. Aussi le Docteur Guille Des Buttes fait-il hospitaliser le petit malade à NANTES dans le service de Mr le Professeur GRISLAIN, le 20 Janvier 1954.

A l'arrivée de l'enfant, nous sommes immédiatement frappés par la pâleur extraordinairement blafarde de son visage. Il n'est pas oedémateux. La décoloration

de ses muqueuses est intense. Le petit malade est blanc, inerte, prostré, dyspnéique.

Cette pâleur est pratiquement le seul signe. En effet, les conjonctives ne sont pas subictériques. Aucun ganglion n'est perçu, ni aux plis inguinaux, ni aux creux axillaires, ni le long du cou.

On n'observe aucune manifestation bucco-pharyngée. Ni le foie, ni la rate, ne sont hypertrophiés à la palpation et à la percussion.

La température est à 37°5. Le poids de ce nourrisson de six mois et de 7 Kgs 800. L'anorexie est marquée. Il n'existe pas de vomissements. Les selles conservent une couleur normale, mais sont un peu glaireuses et grumeleuses. Les urines sont claires.

A l'auscultation cardiaque, on note en plus de la Tachycardie, un gros souffle systolique méso-cardiaque. La T.A. est à 10-6.

La dyspnée de ce jeune malade est une dyspnée sine materia, car l'examen pulmonaire est normal cliniquement et radiologiquement.

On ne retrouve aucune manifestation hémorragique (cutanée, digestive...) pas de purpura.

On ne décèle pas de localisation douloureuse au niveau du squelette.

L'examen du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Le développement psycho-moteur de ce nourrisson de 6 mois semble satisfaisant.

En somme, tout se résume cliniquement à une anémie grave installée en dix jours sans hémorragie.

La numération globulaire est la suivante :

Globules rouges 730.000 - Globules blancs 6000
Hémoglobine : 12 %

Formule sanguine :

Polynucléaires-neutrophiles 26 % et 74 % de lymphocytes ou leucoblastes ?

Le myelogramme contient :

seulement 7 % de Normoblastes - Polynucléaires 27 %
Myélocytes neutrophiles et éosinophiles 11 %

surtout : cellules mononucléaires 55 %
=====

D'extrême urgence, sans attendre les résultats, le groupe sanguin est précisé, et tout de suite les transfusions sont commencées, à raison de :

80 cm³ de sang concentré de moitié le 1er jour
120 cm³ de globules le 2ème jour et
80 cm³ de sang ordinaire quatre jours plus tard

L'hémogramme du 2ème jour, nous faisant soupçonner une leucose nous associons dès ce moment :

Cortisone : 100, puis 150 mgr par jour
Penicilline : 200.000 unités par jour
et Aminoptérine (1/4 de comprimés par jour)
arrêté le 30 Janvier pour intolérance

Le 25 JANVIER l'enfant bien qu'apyrétique présente une respiration asthmatiforme au sujet de laquelle on pose l'hypothèse d'une compression médiastinale. Mais les jours suivants, cet état régresse complètement ; et la radio pulmonaire reste normale.

Sous l'effet des transfusions et de la cortisone l'enfant se recolor et l'anémie se répare partiellement. Le 30 Janvier, le nombre des Globules Rouges s'élève à 2.800.000, celui des Globules blancs est de 10.800, et le taux de l'hémoglobine est de 45 %.

L'enfant va effectivement beaucoup mieux. L'examen clinique reste négatif.

Mais la formule sanguine indique les chiffres suivants :

- 26 % de polynucléaires neutrophiles
et surtout 74 % de cellules mononuclées
dont l'aspect est particulier, mais que l'on ne peut affirmer être anormales.

S'agit il de leucoblastes ou de grands mononucléaires ?

Le Medullogramme contient :

3 % de Normoblastes, 32 % de Polynucléaires, 23 % de Myélocytes neutrophiles et eosinophiles, 27 % de lymphocytes, et surtout 15 % de cellules mononuclées à noyau réticulé et à cytoplasme presque inextinct, que l'on pense être vraisemblablement leucoblastiques.

C'est pourquoi, cet examen confirmant celui du sang périphérique, le diagnostic de leucose aigue à forme anémique est quand même porté, mais avec réticence.

Les 3 Et 5 Février, on refait 2 autres transfusions respectivement de 100 et 80 cm³, tout en continuant Cortisone (100 mmgrs par jour depuis le 30 janvier) et Pénicilline (200.000 unités par jour).

Le 15 Février 1954,

Après une amélioration passagère, le syndrome anémique reprend sans raison apparente. L'enfant est de nouveau pâle ; mais cette pâleur reste encore isolée. En effet à l'examen, il n'y a ni ganglion, ni grosse rate, ni signes d'hémorragie.

La température oscille aux environs de 37°5-38°, et la courbe de poids est stationnaire.

La Numération globulaire indique :

1.060.000 globules rouges - 20 % d'Hémoglobine
12.000 globules blancs

comprenant 100 % de cellules mononuclées

lesquelles n'ont pas de caractère atypique indiscutable".

On décide de continuer la cortisone (100 mmgs par jour) de reprendre les transfusions (80 cm³, 90 cm³ et 60 cm³ de sang les 15, 17 et 19 Février), et d'adjoindre au traitement des cachets de moelle de boeuf (6 par jour).

10 jours plus tard, le 25 Février survient une 3ème rechute. La température oscille depuis l'avant-veille aux environs de 39 ° s'accompagnant de vomissements et diarrhée. La pâleur intense persiste et le nombre des Globules rouges a encore baissé à 930.000 par mm³. On note également 10.600 globules blancs dont 51 % de leucoblastes vraisemblables. Quant au médullogramme, il indique une absence complète de normoblastes et 57 % de cellules mononuclées à caractères atypiques discrets.

Pendant 4 jours consécutifs, jusqu'au 28 Février l'enfant reçoit chaque jour 80 cm³ de sang. On continue la cortisone dont la dose journalière est de 150 mgr depuis le 20 Février. On administre également au petit malade, en plus des cachets de

moelle de boeuf 3 comprimés de Foldine par jour (depuis le 21 Février).

A la fin de ce mois, une amélioration se dessine l'enfant devient apyretique, prend un peu de poids et se recoloré sous l'action du traitement.

Le 19 MARS ,

l'enfant recommence à pâlir. Il s'agit alors d'une 4ème rechute et la pâleur est toujours le seul symptôme.

La formule sanguine indique encore 34 % de cellules anormales sans caractères atypiques nets (anisocytose très marquée avec tendance à la macrocytose) De plus, il existe 1 Normoblaste pour 100 globules rouges. L'enfant reçoit alors 100 cm³ de sang par jour pendant 3 jours. La même dose de cortisone est continuée.

Le 27 MARS

La recoloration étant satisfaisante, l'enfant est renvoyé chez lui sans traitement (la cortisone étant en effet arrêtée depuis le 24 Mars). Au départ, la mère reçut comme consigne de revenir immédiatement dès que la pâleur de l'enfant lui ferait craindre la nécessité de nouvelles transfusions).

Ainsi se termine le premier séjour hospitalier qui a duré plus de deux mois

-:-:-:-:-

Le 12 Avril - deuxième séjour hospitalier

L'enfant présente une 5ème rechute, revient à l'hôpital, pour de nouvelles transfusions comme convenu.

La pâleur des téguments et des muqueuses a revêtu en quelques jours un caractère cadavérique. Les conjonctives sont nettement subictériques. Le foie la rate et les ganglions sont normaux. La température oscille aux environs de 38°5. Il existe depuis quelques jours de l'anorexie, une légère diarrhée et une chute pondérale (7Kgs 100 à 9 mois) Le taux des hématies est de 1.180.000 avec 20 % d'hémoglobine, et celui des globules blancs est de 35.000

La formule sanguine comprend encore 44 % de cellules mononuclées (la plupart ayant des caractères atypiques) et 20 normoblastes pour 100 leucocytes.

.....

Après avoir reçu 460 cm³ de sang en 5 jours (à raison de 100, 60, 110, 80 et 110 cm³ du 12 au 17 avril) et de la cortisone à la dose quotidienne de 150 mgrs, le petit malade retrouve une fois de plus des bonnes couleurs son appétit et son sourire. La température se maintient à 37° et la diarrhée regresse.

Le 17 AVRIL, l'enfant est rendu à sa famille. Le traitement est arrêté. Le jeune malade reviendra lorsque les transfusions seront de nouveau utiles.

Du 3 au 14 MAI

Une 6^{ème} rechute rend nécessaire un 3^{ème} séjour à l'hôpital.

200 cm³ de sang sont transfusées (à raison de 100 cm³ deux jours de suite) et une dose de 100 mgr de Cortisone per os est absorbée quotidiennement.

Une dizaine de jours plus tard, devant l'amélioration clinique obtenue, la mère est autorisée à reprendre l'enfant, à condition de lui administrer quotidiennement :

100 mgr de Cortisone pendant	2 mois	
puis 50 mgr de "	"	2 semaines
enfin 25 mgr de "	"	une dizaine de jours

(il faut noter qu'avant cette rechute, l'enfant ne reçut aucun traitement à domicile)

L'hormonothérapie est arrêtée le 10 Août en raison de la persistance de la rémission.

Ainsi durant ces 3 mois l'amélioration devient complète, l'enfant présente un bon état général, un développement psycho-moteur normal. Il se tient debout et semble plein de vie.

Malheureusement ces résultats ne sont que transitoires. Une 7^{ème} crise de déglobulisation survient, marquée par une asthénie et une pâleur croissantes.

Et le 23 Août,

Le jeune Philippe revient pour un 4^{ème} séjour hospitalier

A son arrivée, il présente une pâleur impressionnante, avec subictère des conjonctives. La rate qui jusqu'ici n'avait présentée aucune modification déborde de un travers de doigt les fausses côtes. Le foie est un peu hypertrophié. On n'observe pas de manifestation bucco-pharyngée ; pas de ganglions. Mais les urines sont rosées. On a même l'impression qu'elles sont sanglantes ; elles tachent la couche et le drap, mais on ne retrouve pas de globules rouges. Les urines d'aspect sanglant vont durer peu de temps. Par l'interrogation de la mère, on apprendra que l'enfant en avait déjà eu "Il devenait blanc et urinait rouge".

Le taux des globules rouges est à 700.000 avec 25 % d'hémoglobine, celui des G.B. est à 5.900. La formule sanguine ne révèle pas de cellules anormales et un Normoblaste pour 100 leucocytes. On pratique un nouvel examen de moelle dont voici le compte-rendu "Pas de formule typique de leucose aigüe, pas d'hiatus leucémique. Les cellules n'ont pas de caractères anormaux, simplement des caractères de cellules jeunes avec gros noyau sans nucléoles et chromatine finement réticulée. La grande quantité d'éléments rouges (5 fois plus que de blancs) fait pencher pour une régénération globulaire intense. On évoque plutôt le diagnostic d'anémie hémolytique, en poussée aigüe que de poussée leucosique".

Grâce à 280 cm³ de sang injectés en 4 jours (à raison de 60 cm³ le 1er jour, 80 cm³ les 3 jours suivants) l'enfant se recolore très vite le 26 Aout il en est ainsi à sa 24 ème transfusion mais ce ne sera pas la dernière. On lui administre également dès son entrée, 150 mmg de cortisone par jour, toujours associée à la pénicilline "200.000 unités par jour).

Et le 2 Septembre, l'enfant bien amélioré en bonne santé apparente est remis à sa famille.

Notons que la rate toujours palpable a diminué de volume.

Le diagnostic reste donc incertain. Bien que l'on admette plutôt qu'il s'agit ici d'une leucémie aigüe à forme anémique pure, parce que c'est le diagnostic le plus fréquent à cet âge, on soulève cependant l'hypothèse d'une anémie aplastique, type Blackfan-Diamond.

Cette même hypothèse est également soulevée par Mr le Professeur Jean BERNARD examinant 5 mois plus tard l lame de moelle de cette date, établi le pourcentage médullaire suivant :

.....

"Promyelocytes 2,
myelocytes neutrophiles 6,
Métamyelocytes neutrophiles 2,
Granulocytes neutrophiles 14,
Erythroblastes basophiles 3,
polychromatophiles 8,
orthochromatiques 65.

Rapport $\frac{\text{erythroblastes } 3,1}{\text{granulocytes } 1}$

Pas de hiatus de maturation dans aucune série. Augmentation très importante des érythroblastes. Cette lame pourrait être celle d'une moelle progressivement améliorée par la cortisone. Quelques auteurs ont d'ailleurs signalé des rémissions presque spontanées de quelques mois, au cours de l'anémie hypoplastique. Mais ce sont des faits que je n'ai jamais observés personnellement et il manque dans le dossier une courbe complète de l'état des réticulocytes. Or la réticulocytopénie est le signe fondamental de l'anémie hypoplastique".

La rémission obtenue par le traitement est de courte durée. En effet, 3 semaines plus tard, le 21 Septembre le petit malade ayant beaucoup pâli en quelques jours, revient dans le service, pour un 5ème séjour. Il s'agit de la 8ème crise de déglobulisation.

La température oscille aux environs de 38°. Les conjonctives sont un peu subictériques. Le foie est très légèrement augmenté de volume. La rate et les ganglions ne sont pas hypertrophiés. L'examen cardiaque et pulmonaire reste normal (pas de souffle anémique). Il n'existe pas de trouble du transit digestif.

La déglobulisation est intense, puisque le taux des Globules Rouges est de 400000 avec 10 % d'Hémoglobine. Le taux des Globules blancs est de 9.600.

Les examens de laboratoire du mois précédent ayant rendu le diagnostic incertain, on envoie quelques lames de sang et de moelle osseuse au Docteur MALLARME, dont voici le compte-rendu :

"Le sang et la moëlle sont d'abord ceux d'une anémie hémolytique acquise et non congénitale. Or, à cet âge, on pense avant tout aux anémies préleucosiques.- Sur la lame de sang, il existe indiscutablement quelques cellules leucosiques. Sur la lame

de moelle, au contraire très peu. Je ne peux donc affirmer la leucose, et dans ce cas, il faudrait admettre que nous sommes en période de rémission, ce qui ne semble pas cadrer avec votre description clinique. Traitement proposé de toutes manières : Transfusions et Cortisone".

Un examen d'urines rouges est également pratiqué. Il révèle seulement la présence d'urobilinogène en quantité appréciable, et de sels biliaires. La bilirubinémie s'élève à 16 mgr.

Les examens de groupes sanguins prouvent qu'il n'existe pas d'incompatibilité entre le sang de la mère et celui de l'enfant, puisque leur groupe correspond à ARH+ (celui du père est BRH-

Du 26 au 29 SEPTEMBRE l'enfant émet encore des urines rouges - phénomène déjà observé dans notre service lors de la dernière poussée, et par sa mère lors des crises antérieures.

Nous lui transfusions 485 cm³ de sang en 4 jours, soit :

-	100 cm ³	le 22 septembre
-	150 cm ³	le 23 septembre
-	100 cm ³	le 24 septembre
-	135 cm ³	le 25 septembre

A 14 mois, la masse sanguine équivaut au 1/10 du poids du corps, et par suite atteint à peine 1 litre. La quantité administrée à cet enfant qui ne pèse que 9 Kgs 300 est donc énorme

L'enfant se recoloré. Mais malgré ce traitement intensif, son teint ne se maintient pas. En 2 jours, il devient encore extrêmement pâle, vomit reste prostré. Et le 30 Septembre le taux des globules rouges est de 700.000.

On réadministre alors une quantité de sang encore plus forte : 550 cm³ de sang en 2 jours - (350 cm³ le 29 Septembre et 200 cm³ le 30 sept) ; et on associe 150 mgr de cortisone par jour, puis 100 mgr à partir du 8 octobre.

Fait extraordinaire, le 11 Octobre la recoloration tient, l'enfant reste rose et le chiffre des globules rouges est de 2.500.000 avec 50 % d'Hémoglobine. Mais il semble bien que sur les lames, il existe 20 % de leucoblastes.

Le 13 Octobre - l'état de cet enfant bien recoloré est satisfaisant, les conjonctives sont à peine subictériques. Cette persistance de l'amélioration semble due à la Cortisone.

.....

On conseille à la famille de reprendre le petit malade, de continuer le traitement à domicile

Le 6 Novembre - Vomissements, diarrhée, urines rosées, font redouter une 9ème rechute à la famille qui renvoie le jeune Philippe : 6ème séjour hospitalier. Le taux des globules rouges est de 2.270.000 à son entrée. On ne retrouve pas d'hématies dans les urines. On fait également les examens suivants :

Bibirubinémie directe ; réaction directe qualitative de Van den Bergh + Bibirubinémie indirecte 15 mgr 0 ‰

Mais au bout de quelques jours : nouveau drame. Le nombre des globules rouges baisse encore à 1.500.000, malgré dix mois d'évolution avec traitement entrepris dès le début. Aussi fait-on 3 transfusions de 430 cm³ (à raison de 200 cm³ - 30 et 200 cm³, les 11, 13 et 18 novembre). On administre également à l'enfant 150 mgr de Cortisone par jour et, on y adjoint 40 mgr d'A.C.T. par jour.

Un test de Coombs direct se révèle négatif, (mais il est fait après transfusion)

Le 4 décembre - l'enfant repart très amélioré. Le nombre des Globules rouges s'élevant à 3.180.000. Il doit continuer à recevoir quotidiennement le traitement suivant :

cortisone 50 mgr
A.C.T.H. 50 mgr

--:--:--:--:--:--

En 10 mois $\frac{1}{2}$ notre jeune malade a donc présenté neuf crises de déglobulisation, jugulées par 36 transfusions, et par un traitement discontinu de cortisone et d'A.C.T.H.

Mais le diagnostic reste encore en suspens.!

Au début de Janvier 1955, nous demandons à revoir l'enfant dont l'état continue à s'améliorer. Il présente un teint bien rose. L'état général est excellent. Le foie, la rate et les ganglions sont normaux. L'enfant qui a 18 mois, pèse 10 Kgs et mesure 78 cms. Les périmètres crânien. et

.....

thoracique. sont respectivement de 48 cms et 51 cm
Le développement psycho-moteur est satisfaisant.
Il s'assied, se met debout tout seul et marche
à la condition d'être tenu par la main. Il est
très gai, plein d'entrain.

Jamais depuis le début de son affection,
il n'a atteint un chiffre aussi élevé de Globules
rouges 5.030.000 avec 100 % d'hémoglobine. Parmi
les globules blancs, aucune cellule ne ressemble
à un leucoblaste. On ne note pas de réaction
réticulo-filamenteuse.

En raison d'intolérance aux injections
I.M., on conseille d'arrêter l'A.C.T.H. (que
l'enfant recevait à la dose de 25 mgr par jour
depuis 1 semaine) et de continuer la cortisone
à raison de 100 mgr par jour.

Le 3 Février 1955, on constate que la
rémission persiste. L'enfant marche tout seul, ne
présente aucun trouble. Les globules rouges sont
au nombre de 4.700.000 avec 95 % d'hémoglobine

On envoie quelques lames de sang et de moe
au Professeur Jean BERNARD, dont voici le compte-
rendu :

"Le sang présente une anisocytose, une
formule leucocytaire équilibrée une réticulocytose
normale. La moelle est polymorphe. Pas de hâatus
de maturation dans aucune série".

Au sujet des mêmes lames de sang, le
laboratoire de NANTES avait répondu : "Anisocytose
quelques cellules légèrement anormales, sans
pouvoir affirmer leucoblastes".

Le petit malade reçoit alors à domicile
75 mgr de Cortisone par jour jusqu'au début de
Mars, puis 50 mgr jusqu'au 15 Mars, et enfin on
diminue progressivement les doses le traitement
est arrêté au 25 Mars complètement.

L'enfant est revu en Avril et en Mai.
Malgré un examen clinique entièrement normal, on
remarque que le nombre des Globules rouges diminue
progressivement. En effet, le 13 Avril, il est de
3.900.000 et le 2 Mai il est de 3.790.000.

En raison de la durée de l'évolution,
on pense de plus en plus à une anémie hémolytique
acquise par auto-anticorps.

Des examens immuno hématologiques sont
effectués le 14 Avril 1955, par Monsieur le

Docteur DAUSSET. En voici les résultats

- I - Anticorps antihématies

- Iso agglutines - (agglutines irrégulières) : négatif
- Pan agglutines chaudes incomplètes :

tests globulaires :

Test de Coombs direct : négatif
auto-agglutination en sérum albumine
négatif

trypsine ou papaïne direct : négatif

Tests sériques :

Test de Coombs indirect : négatif
Isoagglutination en sérum albumine
négatif

Trypsine ou papaïne indirect : négatif
Pan agglutines froides complètes : + 1/8

Hémolysines chaudes avec iso et auto
Globules rouges : négatif

Test de Donalb-Landsteiner négatif

- II - Anticorps antileucocytaires

leuco-agglutines ++ sur 4 variétés de leucocytes
- sur 2 variétés de leucocytes

- III - Anticorps antiplaquettes

Trombocyte - agglutinines -

Test de Kissiniger -Nielsen +

Monsieur le Docteur DAUSSET conclue :

"Existence d'une leucoagglutinine sans doute en rapport avec les nombreuses transfusions reçues. On note cependant une neutropénie. Il existe d'autre part, un anticorps anti-thrombocytaire non agglutinant, peut-être aussi sous la dépendance des transfusions. Les tests effectués pour déceler l'hémoglobinurie nocturne paroxystique sont restés négatifs. La réticulocytose n'est que de 1 %.

Le 3 Mai, les recherches des anticorps antihématies, effectuées par M. Le Docteur DAUSSET restent infructueuses. Mais elles sont encore faites en période de rémission !...

Le 30 Juin 1955

10ème rechute. En effet, l'enfant dont

l'état général était bon depuis 6 mois présente à nouveau une petite décoloration des téguments et des muqueuses et, des urines rosées. Les conjonctives ne sont pas subictériques. Les selles conservent une couleur normale. La température se maintient à 37°. A l'examen, la rate déborde d'un travers et demi de doigt les fausses côtes. Le foie et les ganglions sont normaux. Il n'existe pas de souffle cardiaque.

La numération globulaire indique une chute des Globules rouges à 3.020.000 avec 60 % d'hémoglobine. L'Hémogramme est normal (2% des hématies présentent des réactions réticulo filamenteuses) Le médullogramme contient 40 % de normoblastes et, aucune cellule anormale.

La bilirubinémie indirecte s'élève à 14mg
o/oo

Les urins ne contiennent pas d'hématies

On étudie la résistance globulaire :
Hémolyse initiale 4,5 - hémolyse totale 3

Une nouvelle étude immuno hématologique complète est effectuée par M. Le Docteur DAUSSET. Le taux des agglutines complètes froides est + seulement à 1/4. Tous les autres résultats restent négatifs - comme précédemment-.

Spontanément en six jours, les G.R. remontent à 3.400.000. Et, il n'y a pas lieu de recommencer le traitement hormonal.

Le 29 Novembre 1955

Nous demandons à revoir l'enfant à la consultation? Il est âgé de 2 ans et 4 mois et dem

Depuis le mois de Juillet, il a présenté un état de santé très satisfaisant (exception fait de trois petits épisodes diarrhéiques).

C'est un enfant au teint rose, plein de vie, courant, parlant, s'intéressant à tout ce qui l'entoure. L'appétit et le sommeil sont excellents. Le foie, la rate et les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Les urines ont conservé une couleur normale depuis la dernière rechute.

Il pèse 11 Kgs 800

Il mesure 88 cms

Le tour de tête est de 49 cms5

Le tour de poitrine est de 52 cms5

.....

Ainsi le développement psycho-moteur, statural et pondéral n'a nullement été perturbé par cette affection.

La numération globulaire est la suivante

Globules rouges : 3.530.000
Globules blancs : 8.200
Hémoglobine : 70 %

La formule sanguine est normale pour cet âge.

Lymphocytes : 44
Polynucléaires neutrophiles : 54
Polynucléaires éosinophiles : 2

Le retour au chiffre normal du nombre des globules rouges s'effectue donc lentement ce qui est habituel dans les anémies graves. Nous sommes encore loin des 5 millions de globules rouges obtenus en Janvier 1955, sous l'influence de l'hormonothérapie ! Pourtant, à l'heure actuelle, le pronostic nous semble meilleur puisque l'enfant n'a reçu aucun traitement depuis huit mois, et semble guéri cliniquement !

EN RESUME

Nous rapportons le cas exceptionnel d'un nourrisson ^{presque} suivi depuis 2 ans pour anémie

- 1) à rechutes : 10 en 18 mois jusqu'ici
- 2) Anémie normochrome isolée s'accompagnant de l'émission d'urines rouges à l'occasion de chaque crise déglobulisation.
- 3) anémie menaçant à chaque instant la vie du malade puisque à 5 reprises le nombre des globules rouges est descendu à 1 million ou au-dessous de 1 million (Une fois même il s'est abaissé jusqu'à 400.000).
- 4) Enfin anémie pour laquelle 36 transfusions soient 3 1 7 ont permis de passer le cap dangereux des crises de déglobulisation, mais anémie qui a surtout été modérée ou arrêtée par l'hormonothérapie cortisone et spécialement, semble-t-il l'ACT.H.

Les examens immuno-hématologiques n'ont donc malheureusement pas été entrepris dès le début le diagnostic erroné de leucose aigue ayant été maintenu plusieurs mois. Mais cette fausse interprétation a été un bénéfice pour l'enfant comme nous le verrons ultérieurement.

L'étude de cette observation très détaillée et haute d'intérêt nous a suggéré de nombreuses remarques portant sur le diagnostic et la thérapeutique. Nous allons tout d'abord étudier les différentes hypothèses que cette anémie a pu nous faire soulever.

QUELS DIAGNOSTIC FAUT-IL DONC ENVISAGER ?

Le premier diagnostic que nous avons émis fut donc celui de leucose aigue à forme anémique. Il fut établi dès les premières semaines de la maladie sur les faits suivants :

- 1°) la notion de fréquence
- 2°) la présence de cellules mononuclées ressemblant beaucoup à des leucoblastes.
- 3°) L'existence connue de formes anémiques pures dans les leucoses.

Ce diagnostic fut donc maintenu jusqu'en Août 1954, c'est-à-dire jusqu'à la 7^{ème} rechute, malgré certains caractères discordants :

- Absence de température
- Pas de manifestations bucco-pharyngées
- Pas d'adénomégalie
- Pas de splénomégalie
- pas de signes hémorragiques
- Rechutes à type anémique pure.

A la fin de ce huitième mois de évolution certains faits nous rendent sceptiques sur notre diagnostic.

En effet à cette date on ne trouve dans le médullogramme, ni formule typique de leucose aigue, ni hiatus leucémique. Les cellules n'ont pas de caractères anormaux, simplement des caractères de cellules jeunes avec gros noyau sans nucléoles et chromatine finement réticulée. D'autre part, la grande quantité d'éléments rouges fait pencher pour une régénération globulaire intense. Aussi évoque-t-on plutôt le diagnostic d'Anémie hémolytique en poussée aigue que celui de poussée leucosique.

Et un mois plus tard, à l'occasion d'une rechute encore plus accentuée on fait examiner des lames de sang et de moelle par Mr le Professeur MALLARME. Ce dernier répond :

"Le Médullogramme et l'Hemogramme sont d'abord ceux d'une anémie hémolytique acquise et non congénitale ce qui à cet âge fait penser avant tout aux anémies préleucosiques. Sur la lame de sang, il existe indiscutablement quelques cellules leucosiques. Mais n'en trouvant que très

peu sur le myelogramme, je ne peux affirmer la leucose. En effet, il faudrait être en période de rémission, ce qui a été signalé passagèrement dans certains cas, mais cela ne cadre pas avec la description clinique".

Dès cette période, nous avons donc cherché un autre diagnostic. Un test de Coombs effectué lors de la rechute suivante en Novembre 1955, se révèle négatif. (mais il est fait après une transfusion).

En Janvier 1955, Mr le Professeur Jean BERNARD aidé de son laboratoire examine les médullogrammes d'Août 1954, et constate une augmentation très importante des érythroblastes, mais ne décèle ni hiatus de maturation dans aucune série, ni leucoblastes. De plus il ne retrouve pas de cellules leucosiques sur les hémogrammes de Mars, Août et Septembre 1954. Aussi Mr le Professeur Jean BERNARD estime-t-il que devant l'évolution clinique et les examens de laboratoire, le diagnostic est très incertain et, qu'une hémopathies maligne est très peu vraisemblable.

Actuellement (Novembre 1955) chez un enfant dont la maladie a débuté il y a 22 mois et qui n'a nécessité aucun traitement depuis 8 Mois, nous ne pouvons qu'écarter d'emblée le diagnostic de leucose. Parler d'hémopathie maligne serait vraiment illogique devant une telle évolution.

Il semble du reste que la confusion soit facile et malheureusement fréquente entre leucoblastes et cellules mononucléaires jeunes.

On sait que chez l'enfant, la forme la plus fréquente de leucose aigue est la forme lymphoblastique. Parfois même le leucoblaste est presque réduit à son noyau devenant un micro-myeloblaste. Il arrive également que les leucoblastes étant profondément altérés, on ne peut classer ces cellules indifférenciées, et on les désigne globalement sous le nom de leucoblastes atypiques. Ces derniers peuvent devenir méconnaissables à la suite d'altérations provoquées par des transfusions répétées.

D'autres part M. le Professeur Jean BERNARD a souligné récemment les difficultés de diagnostic de la leucose aigue pouvant tenir à des erreurs de technique. Il a aussi insisté sur les faux diagnostics portés devant "la disparition du

polymorphisme médullaire habituel, l'invasion de la moelle par des nappes cellulaires monomorphes qui retiennent en premier lieu l'attention et orientent vers la leucose aigue". Et il ajoute que cet aspect peut-être dû à la présence très abondante dans la moelle d'autres types cellulaires comme les érythroblastes, les lymphocytes etc...

Notre confusion est donc explicable chez cet enfant polytransfusé. Nous n'avons du reste jamais prononcé avec une certitude absolue le mot "leucoblastes". Dès le début de la maladie, sur les divers hémogrammes, nous avons toujours hésité entre cellules mononuclées et leucoblastes.

Mr le Professeur Jean BERNARD qui a vu les lames de sang de Mars, Août et Septembre 1954 a estimé que les cellules prises pour des leucoblastes étaient en fait de jeunes mononucléaires et, il n'a pas retrouvé de leucoblastes sur le médullogramme d'Août 1954 où proliféraient les érythroblastes.

Pour finir d'infirmier le diagnostic, ajoutons que dans les leucoses aigues à début aplasique l'anémie est alors presque toujours associée à une agranulocytose, ce qui ne correspond pas à notre cas.

En conclusion : Retenons qu'il faut surtout attacher une importance capitale :

1°) A la clinique (où manquent le syndrome général gravissime d'allure infectieuse avec manifestation bucco-pharyngée, tuméfaction sphéno ganglionnaire et hémorragies).

2°) A la durée de l'évolution qui actuellement atteint presque deux ans (dont plus de 8 mois sans traitement !)
- Ce qui permet d'emblée d'écarter le diagnostic.

Quelles sont donc les maladies susceptibles de provoquer une anémie à rechutes ?

Si on adopte le schéma de DEBRE et LELONG comme classification hématologique des anémies :

- anémie microcytaire et hypochrome
- " microcytaire et hyperchrome
- " hémolytique et érythroblastique
- " aplastique et hypoplastique

notre cas ne peut se rapporter qu'aux 2 derniers types puisqu'il s'agit d'une anémie normochrome

En raison de l'âge de l'enfant et de l'identité du groupe sanguin de la mère et de l'enfant, la maladie hémolytique du nouveau-né

Il en est de même de la maladie de Minkowski - chauffard - En effet, malgré :

- la pâleur
- la subictère des conjonctives
- la persistance de selles colorées
- l'urobilinurie
- et l'augmentation de la bibirubinémie

signes habituels dans cette affection et retrouvée dans notre observation, nous devons attacher de la valeur aux éléments suivants :

1°) la rareté des premières manifestations cliniques de cette maladie chez le nourrisson.

2°) L'absence, dans notre cas, de stigmates hématologiques chez les parents (fait capital puisqu'il s'agit d'une hémopathie génotypique transmise suivant le mode dominant !)

3°) L'inconstance de la splénomégalie. La rate n'a en effet été palpable qu'au cours de 2 crises de déglobulisation, alors que dans la maladie de Minkowski chauffard, un des signes cardinaux est une splénomégalie.

4°) L'absence de microsphérocytose (signe caractéristique de cette affection)

5°) L'insuffisance d'efficacité des transfusions sanguines.

Cette dernière constatation^{qui} a pu être spécialement observée en Septembre 1954 lors de la 6ème poussée de déglobulisation. (Le sujet n'ayant reçu ni Cortisone, ni A.C.T.H. pendant les premiers jours, mais seulement des transfusions) doit être considérée comme une véritable "épreuve du traitement". En effet, dans la maladie hémolytique congénitale, la lyse des hématies est due à une malformation globulaire. La survie des hématies transfusées est normale (60 à 90 jours). Vues les difficultés de reglobulisation à cette époque, notre cas serait plutôt en faveur d'une anémie hémolytique acquise. Notons, cependant que cette épreuve de traitement n'a souvent de valeur que pour la ou les premières transfusions. En effet il peut se produire ultérieurement une immunisation du sujet atteint d'anémie hémolytique congénitale, et les anti-corps élaborés détruisent les hématies injectées, si celles-ci portent l'antigène groupal correspondant.

Les G.R. étant de taille et de forme

.....

normales, on pourrait penser à l'hémolyse aigue familiale, individualisé par Mr le Professeur Jean BERNARD, mais le caractère familial est absent

Il semble également inutile de rechercher parmi les autres maladies genotypiques plus rares comme :

la maladie de COOLEY ou Thalassémie érythroblastique ou anémie méditerranéenne Elle est en effet difficile à envisager. C'est une maladie familiale (qui se transmet probablement sur le mode dominant) atteignant rarement le nourrisson, provoquant des modifications du squelette et des troubles du développement, ce qui ne cadre pas avec notre description clinique. Surtout l'examen sanguin montre une érythroblastose importante que nous n'avons jamais retrouvée dans nos hémogrammes.

Parler ici de Drepanocytose nous semble inutile puisque l'enfant n'est pas de race noire, et que les hématies ne sont pas falciformes.

De même il ne s'agit pas d'elliptocytose familiale, dystrophie se transmettant sur le mode dominant et dans laquelle les Globules Rouges présentent un aspect allongé très frappant.

Enfin l'évolution et l'absence de signes osseux et d'érythroblastose très notable écartent le diagnostic de maladie d'Albers Schonberg

Une anémie chronique aussi accentuée pourrait-elle être d'origine érythroblastique ?

L'Erythroblastose chronique est une affection très rare, d'origine inconnue (ni infectieuse, ni toxique) nonfamiliale dans laquelle la diminution du nombre des G.R. s'accompagne d'une importante érythroblastémie. La moelle est bourrée d'érythroblastes. Le foie et surtout la rate sont hypertrophiés. Enfin, l'évolution chronique est généralement fatale !.

Devant une telle description, nous devons donc écarter cette hypothèse et admettre chez notre jeune malade :

- soit une anémie hypoplastique
- " " " hémolytique acquise.

Diagnostics vers lesquels nous orientait Mr le Professeur Jean BERNARD en Janvier 195

.....

L'anémie hypoplastique du petit enfant
ou maladie de Blackfan-Diamond est généralement
reconnue vers l'âge de 6 mois. Il n'existe pas de
cas familiaux. La mère mène jusqu'à terme une
grossesse normale. On ne retrouve ; dans le passé
de la mère et de l'enfant aucun phénomène pathologi-
que, aucune absorption de toxiques.

L'anémie survient ainsi sans cause occasion-
nelle apparente, progressivement en plusieurs
semaines (en particulier pas d'hémorragie) L'enfant
vu pour la 1ère fois présente une pâleur intense,
isolée. Il existe parfois un souffle systolique.
Le foie, la rate, les ganglions ne sont pas hyper-
trophies. L'état général reste bon. Le développement
psycho-moteur statural et pondéral est satisfaisant.

Les examens de sang et de moelle sont
capitaux pour affirmer le diagnostic. Le nombre des
Globules Rouges est abaissé considérablement pouvant
être inférieur à un million. Le taux de l'hémoglobine
est diminué parallèlement. Il s'agit d'une anémie
normochrome sans altération morphologique des héma-
ties. Surtout, il n'existe aucun signe de régénéra-
tion globulaire. En effet les érythroblastes et les
réticulocytes sont absents ou en très petit nombre
dans le sang. Les troubles portent uniquement sur
la lignée rouge. Les globules blancs et les pla-
quettes ne sont pas perturbés.

De plus, dans cette affection on observe
ou bien une raréfaction des érythroblastes médul-
laires ou bien seulement une altération qualitative
de ces cellules : signe pathognomonique.

Ainsi nous retrouvons de grosses ressem-
blances avec le tableau décrit chez notre jeune
malade. En particulier :

- 1 - l'absence d'antécédents personnels et
familiaux
- 2 - l'âge de l'enfant
- 3 - le seul signe clinique : la pâleur
(sans cause apparente)
- 4 - l'évolution apyretique et le bon état
général.
- 5 - l'absence d'hypertrophie du foie, des
ganglions et de la rate (palpable seu-
lement lors de 2 poussées de déglobulisation et à un
âge où une splénomégalie modérée n'est pas forcément
pathologique).
- 6 - Le développement normal de l'enfant
- 7 - Surtout l'examen de sang montrant une
anémie profonde (si souvent inférieure à
un million !) normocytaire et normochrome
sans aucun désordre sanguin associé.

21

Mais chez notre malade certains faits ne concordent pas très bien avec ce diagnostic ;

1°) la rapidité des crises de déglobulisation qui évoluent brutalement en quelques jours précédées et accompagnées de l'émission "d'urines rosées".

2°) La courbe des érythroblastes. En effet l'érythroblastopénie n'a été constatée qu'au début de l'évolution. En avril 1954, période de rémission, le nombre des normoblastes s'élevait à 20 %. Lors de la grande poussée de déglobulisation de Septembre 1955 il était de 5 %, puis de 7 %, deux semaines plus tard. Malheureusement, il nous manque un élément essentiel la courbe complète de l'état des réticulocytes. Cette étude n'a été faite qu'en Février, Avril, et Juillet 1955, elle n'a pas révélé d'anomalies (2% en période de petite crise et 0,3 % et 1 % pour des numérations globulaires respectivement de 4.700.000 et 3.900.000 Globules rouges.

3°) L'étude du myélogramme chez notre jeune malade il n'existe pas de dysérythropoïèse et la diminution des normoblastes médullaires n'est pas très marquée. De 7 % le premier jour, le taux baisse à 3 % quelques jours plus tard. Ce n'est que le 25 Février que l'on remarque l'absence complète de ces cellules. Par contre lors des grandes poussées de déglobulisation d'Août et Septembre 1954, les éléments rouges prolifèrent, ce qui est généralement l'inverse dans les grandes crises de la maladie de Blackfan-Diamond.

De même à la dernière petite poussée de déglobulisation de Juillet 1955, le taux des normoblastes médullaires s'élève à 40 % et témoigne ainsi d'une bonne régénération globulaire.

Enfin que faut-il penser du traitement dans cette affection ?

Actuellement, il n'est pas encore possible de guérir les troubles de la maturation érythrocytaire. Ces derniers nécessitent un traitement continu à base de transfusions, Cortisone, A.C.T.H. et l'enfant peut ainsi se développer normalement. Après un certain laps de temps, on peut se contenter de l'hormonothérapie. Quelques auteurs ont même signalé des rémissions presque spontanées de quelques mois. Ces faits sont très rares !

Or dans le cas présent, nous avons appliqué la même thérapeutique, mais il nous semble que devant une rémission de plus de huit mois, (l'enfant n'a reçu aucun traitement et en particulier aucune transfusion depuis MARS 1955) il est difficile de

parler de maladie Blackfand Diamond?

Ainsi, bien que l'hypothèse d'anémie-hypo-plastique puisse être soulevée (malgré l'absence de la courbe des réticulocytes) elle nous apparaît peu probable. L'amélioration spontanée dure depuis trop longtemps !

Reste une dernière éventualité : l'anémie hémolytique acquise !

CHAPITRE III

S'AGIT-IL D'UNE ANÉMIE HEMOLYTIQUE ACQUISE ?

Bien que la forme chronique de l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps paraisse chez le nourrisson être vraiment exceptionnelle ce diagnostic doit être néanmoins envisagé.

L'anémie hémolytique est une affection qui apparaît toujours chez des sujets indemnes d'antécédents personnels ou familiaux d'anémie hémolytique.

Le processus d'hémolyse est caractérisé par la triade symptomatique suivante :

1 - Tout d'abord l'Anémie qui domine le tableau clinique ! Elle est constante, le plus souvent intense, avec des chiffres de Globules Rouges pouvant être même inférieurs à 1 million. Elle est parfois peu marquée si elle est compensée par une réaction érythropoïétique. Elle se traduit cliniquement par une pâleur généralisée aux téguments et aux muqueuses par de la dyspnée, des tendances syncopales de l'asthénie, des souffles extracardiaques.

Cette anémie évolue par poussées. Les grandes crises de déglobulisation sont constantes, pouvant volontiers marquer le début de la maladie et évoluer insidieusement ou rapidement. Les poussées s'accompagnent le plus souvent de température pouvant dépasser 39°. Entre les crises, la température oscille aux environs de 37° 5 - 38°.

2 - l'ictère est fréquent. Il s'explique par le fait que l'hémolyse entraîne une libération excessive des pigments biliaires. Mais il peut manquer et Lejeune ne le trouve que dans 23 cas sur 28. Lorsqu'il existe, il reste le plus souvent très peu marqué, parfois réduit à un subictère des conjonctives. Comme dit Chauffard, "Les malades sont plus pâles qu'ictériques".

Il ne s'accompagne d'aucun signe de rétention saline ; ni prurit, ni bradycardie. Les selles restent de coloration normale, les urines sont généralement de teinte acajou très clair.

L'ictère évolue parallèlement à l'anémie, s'accroissant lors des grandes crises de déglobulisation.

3 - Enfin une grosse rate d'hyperfonctionnement est habituelle. Cette splénomégalie est généra-

.....

lement de taille modérée, dépassant d'un travers de doigt les fausses côtes. Mais cette hypertrophie varie beaucoup suivant les sujets et les périodes de la maladie. Elle s'accroît comme l'ictère, avec les poussées anémiques. Parfois, elle n'est décelée que par la percussion.

Une hépatomégalie modérée est généralement observée.

Cette triade : Anémie, ictère, splénomégalie est caractéristique du syndrome hémolytique. Mais parfois cette affection est découverte, à l'occasion de l'émission d'urines rouges avec frissons et température. Et l'existence d'Hémoglobinurie signant l'hémolyse est affirmée par le laboratoire. Ajoutons que dans l'anémie hémolytique acquise l'état général reste généralement satisfaisant.

Or, dans notre observation, nous retrouvons un tableau clinique à peu près identique.

1° Tout d'abord l'anémie tient la 1ère page. Elle est très intense comme dans l'A.H.A., avec des chiffres de Globules Rouges de 730.000 à la 1ère Numération Globulaire ; ce chiffre remonte après quelques transfusions à 2.280.000 pour rechuter et se maintenir aux environs de 1 million pendant quelques mois. Mais le 9ème mois, nous enregistrons une nouvelle baisse encore plus importante à 400.000 globules rouges. A partir de ce moment une amélioration progressive s'établit, l'enfant à 2 millions de globules rouges le mois suivant et 3 millions et plus, quelques semaines plus tard.

Le cortège symptomatique habituel des anémies est présent : pâleur blafarde des téguments, décoloration des muqueuses, souffle extracardiaque, tachycardie, dyspnée, prostration.

Surtout nous remarquons que cette anémie évolue par poussées, comme dans l'anémie hémolytique acquise. En 18 mois l'enfant a ainsi présenté 10 crises de déglobulisation. Durant ces accès, un petit train fébrile apparaît, il ne dépasse le plus souvent pas 38°, et disparaît avec l'accès.

2°) l'Ictère, deuxième signe de la triade hémolytique, accompagne les grandes crises de déglobulisation et apparaît ici sous la forme d'un léger subictère des conjonctives, Aucun signe de rétention des sels biliaires à type de prurit, bradycardie ne s'y associe.

La coloration des selles est constamment normale. Quant aux urines, elles ne gardent pas

...../.....

toujours leur aspect clair. Après 5 mois d'évolution la mère nous signale et nous mêmes constatons qu'elles sont rosées et parfois même rouges au moment des crises de déglobulisation.

Or l'émission d'urine rouges doit toujours évoquer un processus hémolytique. Malheureusement le laboratoire étant déficient, il ne nous a pas été possible de le confirmer.

3 - Enfin la splénomégalie. Elle n'a cependant pas été aussi évidente que les autres éléments du syndrome hémolytique précédemment énoncés. La rate n'a été vraiment bien palpable qu'à l'occasion de deux rechutes (août 1954 et Juillet 1955). Ce signe est généralement plus constant dans les anémies hémolytiques. Mais des splénomégalies très modérées ont été signalées.

De plus, le foie est modérément hypertrophié dans notre cas.

Ajoutons que l'exploration des diverses aires ganglionnaires ne révèle aucune adénomégalie (ce qui est fréquent dans l'Anémie Hémolytique Acquise.) L'affection ne retentit nullement sur le développement psycho-moteur, statural et pondéral de l'enfant. Enfin n'apparaît aucune manifestation hémorragique à laquelle l'anémie pourrait être attribuée. Et à l'interrogatoire, nous ne retrouvons aucun accident analogue dans le passé du jeune malade et de sa famille.

En résumé, nous retrouvons dans notre tableau clinique tous les principaux éléments de l'A.H.A. Le laboratoire infirmera-t-il ce diagnostic ?

Dans l'Anémie Hémolytique acquise l'anémie est normochrome et plastique. La régénérescence globulaire se traduit dans le sang par une augmentation très importante des réticulocytes et la présence de nombreux érythroblastes avec anisocytose, poikilocytose, et polychronotopie.

Surtout sur le médullogramme la régénération sanguine est caractérisée par une érythroblastose normoblastique de la moelle à 40 % ou plus, Cette prolifération érythroblastique de la moelle est très en faveur d'une anémie hémolytique. Mais dans certains cas, on a signalé un arrêt de maturation transitoire, et, parfois, même une véritable anérythroblastose transitoire comparée par Daneshek à un véritable shock médullaire (Lejeune).

La résistance globulaire aux solutions salines

.....

est le plus souvent normale.

L'ictère dû à une exagération du catabolisme hémoglobinique est purement pigmentaire. Le foie ne peut arriver à détruire les énormes quantités de bibirubinoglobine livrées par la rate. Il s'ensuit une élévation du taux de bibirubinoglobine ou bibirubinémie indirecte dans le sang. Mais si l'élimination du pigment est suffisante, ce taux reste normal, malgré l'existence d'une hémolyse décelée alors chimiquement par l'examen des urines et des selles. Cette augmentation peut également faire défaut lorsque l'hémolyse libère une hémoglobine directement éliminée par le rein.

L'hémoglobinurie, lorsqu'elle se manifeste est du reste le signe révélateur majeur de l'hémolyse. Elle témoigne, généralement d'une hémoglobinémie élevée, supérieure au seuil rénal qui serait de 1 gr 50 par litre, pour Ottenberg et Fox (1938). Elle se voit surtout au cours des processus d'hémolyse, se traduit dans les urines par une augmentation de l'urobilinurie et dans les selles par une élévation massive du stercobilinogène (le foie formant de la bilirubine libre en excès qui ne trouve aucun obstacle pour passer dans l'intestin).

Tels sont les tests de laboratoire de l'hyperhémolyse

Confrontons maintenant les résultats des divers examens sanguins pratiqués chez notre jeune malade :

1) L'anémie profonde oscillant pendant les premiers mois aux environs de 1 million reste normochrome, le plus souvent, sans altération morphologique.

2) Le réticulocytose qui habituellement est constante et importante ne fut malheureusement recherchée que tardivement en période d'amélioration.

Les résultats obtenus furent normaux puisqu'en Février 1955, ils étaient de 0,3 % en Avril 1955 de 1 % - et de 2 % lors de la dernière et légère rechute de Juillet 1955.

3) On sait que dans l'Anémie Hémolytique acquise non seulement les réticulocytes mais aussi les normoblastes passent en grand nombre dans le sang. Chez notre jeune malade cette manifestation érythropoïétique réactionnelle a commencé à se manifester trois mois après le début de l'évolution et en période de rémission. Le taux des normoblastes médullaires s'éleva ainsi à 20 %.

Au moment de la grande crise de déglobulisation de Septembre 1954, il était de 5 %, puis de 7 % 2 semaines plus tard.

4° Le myelogramme ne fournit pas d'argument en faveur de l'anémie hémolytique acquise durant les premiers mois. On se souvient même qu'en Février 1955, aucun normoblaste n'est observé sur la lame de moelle (mais nous avons signalé précédemment des cas d'anerythroblastose transitoire dans l'Anémie Hémolytique acquise) par contre, c'est durant le grand accès d'Aout 1954 que, devant la grande prolifération d'éléments rouges, on commence à évoquer le diagnostic d'anémie hémolytique en poussée aiguë, éloignant celui de poussée leucosique. Les mêmes lames sont montrées quelques mois plus tard à Mr le Professeur Jean BERNARD, qui constate que le rapport érythroblastes est de 3,1. Il est donc inversé. granulocytes

Il souligne que ce taux élevé d'érythroblastes médullaires doit nous faire penser essentiellement à une anémie hémolytique. Le myelogramme de Septembre 1954 est également interprété par Mr le Dr MALLARME, comme celui d'une anémie hémolytique. Cette érythroblastose médullaire est encore observée pendant la dernière petite poussée de déglobulisation de Juillet 1955. alors que le malade ne reçoit aucun traitement.

Ceci est un point important

En effet, comme nous l'avons déjà dit, cette régénération globulaire semble très peu compatible avec le diagnostic d'anémie hypoplastique.

5) Un test de résistance globulaire aux solutions salines a été pratiqué quelques mois après le début de la maladie et est resté normal. (ce qui est courant dans l'A.H.A.) Il en a été de même en Juillet 1955.

Envisageons maintenant les divers examens chimiques.

1° l'hyperbilirubinémie indirecte qui est un signe pathognomonique d'hyperhémolyse. Elle a toujours oscillé aux environs de 15mg au lieu de 3mg lors des examens faits en Septembre 1954 et Juillet 1955. Cette augmentation est donc encore un argument en faveur de l'Anémie Hémolytique Acquise. Cependant, comme nous l'avons déjà dit, elle peut faire défaut lorsque l'hémolyse libère une hémoglobine directement éliminée par le rein.

...../.....

2) l'Hémoglobinurie : témoin majeur de l'hémolyse, semble s'être produite dans notre cas.

L'enfant a en effet présenté des urines rosées et mêmes rouges, durant son hospitalisation en Août et Septembre 1954, et Juillet 1955, ainsi qu'à son domicile en Avril et Mai 1954. Malheureusement, nous n'avons pas pu faire confirmer l'hémoglobinurie, le laboratoire étant déficient. En dehors de ces crises, il a été retrouvé en quantité appréciable de l'urobilinogène dans les urines. Les selles, toujours bien colorées, n'ont pu être analysées chimiquement.

Importante anémie normochrome avec érythroblastose sanguine et médullaire, hyperbilirubinémie faible mais urines rosées parfois mêmes rouges, tels sont les différents stigmates biologiques que nous avons observés et qui nous permettent donc de nous orienter vers une anémie hémolytique acquise.

Ne constatant ni infection (perfringens, streptocoques) ni parasitose (paludisme, Kala Azar...) ni intoxications médicamenteuses ou autres, nous ne pouvons rapporter à ces étiologies l'anémie de notre nourisson qui, du reste ne présente pas une évolution aiguë. Nous ne discuterons pas également d'accident post-transfusionnel ou d'incompatibilité par le facteur Rh chez cet enfant de six mois dont le groupe Rh est identique à celui de la mère.

Il nous font donc approfondir nos recherches.

Les examens immuno hématologiques à la recherche d'agglutines et d'hémolysines chaudes et froides responsables de l'hémolyse représentent l'élément capital du Diagnostic d'Anémie Hémolytique Acquise par auto anti-corps. Il n'a malheureusement pas été possible de les entreprendre dès le début de l'affection. Et chez ce petit malade suspect de leucose à forme anémique, cela est d'autant plus regrettable que l'on connaît la possibilité d'association : anémie hémolytique et leucose.

L'étude immuno hématologique a été commencée un an après le début de la maladie, lors d'une grande phase de rémission. Au 18ème mois, l'enfant ayant une nouvelle petite poussée, nous avons répété les mêmes examens. Ils sont demeurés négatifs.

Mais nous savons (et au Congrès de Médecine d'Alger de 1955, cette question a été particulièrement étudiée) que la présence d'agglutines froides, qui atteignent habituellement un titre élevé (supérieur à 1/64) au cours des affections à virus, reste TRANSITOIRE . Il ne faut donc peut-être pas nous étonner de

Cette étude nous aurait particulièrement intéressés au début de la maladie. En effet le mois précédant la première crise de déglobulisation de notre jeune malade, son père et son frère ont présenté un ictère catarrhal. Surtout, la mère signale qu'à cette période dans l'agglomération (d'environ 1200 habitants) une telle quantité d'enfants firent une hépatite à virus que la fermeture des écoles fut envisagée. Par contre les adultes présentèrent presque tous une forte grippe, peu firent un ictère.

Il nous semble possible d'incriminer le même virus

Et cela vue le fait que, l'anémie hémolyte qui a été décrite au cours de nombreuses affections à virus spécialement dans les Pneumopathies atypiques et les Hépatites à virus. (Heilmeyer et Matthes-Boulet, Serre, Mirouze et Barjon)

On sait aujourd'hui que les syndromes d'anémies hémolytiques survenant au cours de ces affections à virus sont généralement attribuées à l'action d'agglutinines froides qui prennent naissance pendant l'évolution de ces affections^o

Ces dernières sont de 3 types :

1) Tout d'abord les agglutinines-T qu'on rencontre dans le sérum de presque tous les sujets. Elles correspondent à un antigène T des Globules Rouges qui normalement est masqué. Celui-ci n'est démasqué que sous l'effet de certains produits toxiques, toniques et de certain virus. L'agglutinine T devient ainsi capable d'agglutiner les hématies.

2) Les auto-agglutinines froides sont des auto-anticorps complets agissant en milieu salin mais seulement à basse température. Elles prennent naissance au cours des diverses affections à virus et ne peuvent provoquer chez l'homme une anémie hémolytique aigue que s'il existe en même temps un refroidissement de l'organisme.

3) Enfin à côté des agglutinines froides et souvent en même temps qu'elles, apparaissent d'autres types d'agglutinines au cours des affections à virus : ce sont les auto-agglutinines. Elles nous intéressent particulièrement. En effet les travaux de Melnick, Moolten et Clarke ont montré que les virus se fixent sur la membrane des hématies et provoquent de nouvelles propriétés antigéniques des G.R. strictement limitées à une modification physico-chimique de la membrane. Le tissu réticulo-endothelial peut alors fabriquer des

.....

anticorps correspondant : Les auto-agglutinines. Ces dernières se comportent comme des anticorps immun's et incomplets. Comme les anti-corps anti- Rh univalents, elles donnent une réaction de COOMBS positive. Ce sont des pan auto agglutinines incomplètes, car leur action s'exerce vis-à-vis des hématies modifiées par les virus et aussi vis à vis des hématies saines du malade, ou d'un sujet normal.

Si à faible concentration, elles se bornent à provoquer une simple modification physico-chimique de la membrane. Les Globules Rouges les rendant susceptibles d'être phagocytes, il n'en est pas de même à forte concentration en présence de complément les hématies sont non seulement agglutinées, mais également lysées.

La diminution du taux des agglutinines entraîne donc un arrêt de phénomènes d'agglutination et d'hémolyse sans cependant négativer la réaction de Coombs.

Chez notre jeune malade, une première réaction de Coombs ne fut pratiquée que onze mois après le début de l'affection, au cours d'une rechute peu importante. Elle resta négative et le demoura encore en Avril et Juillet 1955.

Etait-elle positive au début de la maladie ? Nous ne l'avons pas recherchée ! Mais en tous cas, il est actuellement reconnue qu'un test de Coombs direct négatif ne permet pas d'infirmier le diagnostic d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps.

Nous verrons du reste au chapitre suivant, que le traitement peut entraîner quelquefois une disparition complète de tout anticorps décelable et la négativation du Test de Coombs.

Ainsi nous pensons pouvoir dire qu'il s'agit vraisemblablement d'une anémie hémolytique acquise par auto-anticorps secondaire à une affection à virus. Ce diagnostic n'a pas été envisagé dès le début de l'affection car à cet âge, les cas publiés sont très rares.

Nous connaissons chez le nourrisson 3 observations en rapport avec un taux élevé d'agglutinines froides.

Le 1er cas a été rapporté par UNGER, WIELER, et DOLEIN chez un nourrisson de 2 mois et semble être dû à une infection virale transmise in utero par la mère indemne de toute manifestation clinique et sérologique (aucune incompatibilité sanguine foeto-

.....

maternelle n'existait).

Le 2ème cas a été relaté par Bakx Vanloghem et Klomp, chez un nourrisson de 15 jours. Cette anémie hémolytique acquise a succédé à une hépatite à virus. Et l'élévation du taux des agglutinines froides a été retrouvée non seulement chez l'enfant mais aussi chez la mère.

L'anémie a régressé complètement chez ces 2 nourrissons. Mais le taux des agglutinines était encore très élevé chez le premier, 11 mois après le début/

Le 3ème nourrisson âgé de 18 mois, dont l'observation a été rapporté par Chaptal et ses collaborateurs n'a pas eu une évolution aussi satisfaisante. L'anémie Hémolytique acquise qui était secondaire à une Pneumopathie atypique fut en effet fatale lors de la 3ème poussée, malgré l'A.C.T.H. et les transfusions.

2) Les observations sur les Anémies Hémolytiques Acquises avec auto-anticorps chauds ne sont pas plus fréquentes chez le nourrisson. Dausset et Malinvaud citent un cas (1 bébé de 2 mois) sur 47 observations.

Nous pouvons également rapporter l'observation de Denys et Van Brouck concernant un nourrisson de 7 mois avec test de Coombs direct et indirect + et qui guérit par la splénectomie et les transfusions (Le test de Coombs indirect est resté très faiblement +)

- Le cas rapporté par Gasser et Hollander chez un nourrisson de 7 semaines ne fut malheureusement pas influencé par cette même thérapeutique. L'anémie hémolytique acquise s'était du reste compliquée de purpura thrombocytopénique avant la splénectomie.

- Ollivelli rapporte lui aussi une observation d'Anémie Hémolytique Acquise chez une petite fille de 7 semaines. Le sort de cette enfant ne fut malheureusement pas plus heureux malgré A.C.T.H. et transfusions.

Le dernier cas que nous connaissons est celui de Fontan et ses collaborateurs ^{qui} obtinrent une guérison chez une petite fille de 5 mois, par transfusions et hormonothérapie. Nous en reparlerons.

Nous n'avons donc retrouvé chez les nouveaux-nés et les nourrissons que 8 cas dans la littérature, Le cas de Chaptal et ces 2 dernières observations nous intéressent particulièrement, car les malades ont été soumis à l'hormonothérapie et l'un a guéri.

Etudions maintenant quelle a été l'action de la thérapeutique chez notre jeune malade.

CHAPITRE IV

CORTISONE ET ACTH

La durée de la rémission actuellement obtenue depuis novembre 1954, c'est-à-dire depuis un an, (nous faisons abstraction de la légère rechute de Juillet 1955 qui n'a nécessité aucun traitement), semble due à la thérapeutique hormonale :
CORTISONE et SURTOUT A.C.T.H.

Les transfusions nous ont également été indispensables. Elles ont permis une réparation momentanée de la masse sanguine, et évité ainsi la mort. Vu le poids de l'enfant, nous n'avons effectué le plus souvent, que de petites transfusions de 80 à 100 cm³ : 36 au total soient 3 litres 735. Le résultat obtenu par ce traitement n'est malheureusement que transitoire. En effet, l'activité hémolytique des anti-corps sériques règle la survie de ces nouveaux globules, survie qui dans la majorité des cas est au maximum de 20 jours, comme le montrent les travaux d'Ashby Dacie et ceux de Mollison. L'idéal est donc d'utiliser des hématies réagissant le moins possible à l'attaque de ces anti-corps (comme le préconisent Denys et Van den Broucke) Cette technique peut être essayée par la réaction de Coombs indirect qui doit rester négative.

Loubet insiste pour que l'on réchauffe prudemment le flacon de sang administré à un sujet porteur d'agglutinines froides.

De plus, pour éviter une importante augmentation de la masse sanguine, et chez les malades sensibilisés à l'égard du plasma normal transfusé (sensibilisation donnant les accidents habituels d'incompatibilité - ce que Dacie appelle "La réaction du plasma" - il semble avantageux d'administrer des globules rouges lavés dans des solutions salines (Ravina et Mallarmé) ou des globules rouges en suspension concentrée (Dacie).

L'exanguino transfusion dont le début serait de libérer l'organisme des globules rouges hémolysés et surtout de diluer l'antigène pourrait peut-être par sa répétition finir par anéantir la production des anticorps Piney qui a ainsi obtenu un succès la préconise. Mais cette méthode efficace dans les hémolyses aiguës sans rapport avec la formation d'anticorps a entraîné 2 fois des accidents hémorragiques mortels ! Chez 2 malades de Dreyfus, Dausset et Vidal (pour l'un le jour même, et pour l'autre le lendemain)

Ainsi, dans les fortes crises de déglobulisation ce n'est pas aux exsanguino-transfusions mais simple-

ment aux transfusions (effectuées avec les précautions indiquées ci-dessus) qu'il faut avoir recours.

Mais ce traitement bien que palliatif n'est jamais curatif. Il ne répond à aucune base étiologique. Dausset fait même remarquer qu'on ne peut l'employer trop longtemps, car : "à la longue il présente des risques sérieux de sensibilisation contre une antigène de groupe, d'hépatite ictérigène, ou d'hémochromatose".

Ce n'est donc qu'une thérapeutique palliative à utiliser dans les cas où l'anémie est sévère.

Si on envisage maintenant le traitement de l'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps selon la base physio pathologique, on peut dire qu'il consiste à inhiber la formation des anticorps et cela, grâce à l'A.C.T.H. et à la Cortisone.

En effet, neutraliser les anticorps responsables par la transfusion ou l'exsanguino transfusion comme le pense Dameshek, semble peu efficace. Et il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de modifier la surface des érythrocytes pour les désensibiliser.

Par contre, les nombreux résultats obtenus par l'hormothérapie semblent incontestables. Et, dans notre observation, il faut bien remarquer que la Cortisone et surtout l'A.C.T.H. ont joué un rôle très important sur l'évolution de la maladie.

Ces hormones ont été introduites dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps en 1950 par Dameshek qui en fit une communication très intéressante au Congrès de Cambridge.

Il utilisa l'A.C.T.H. dans cinq cas d'anémie hémolytique acquise idiopathique de l'adulte à des doses comprises entre 30 et 80 mgr par jour pendant plusieurs semaines. Ce traitement amena des améliorations frappantes avec diminution marquée du taux des anticorps, et une réglobulisation rapide. Finalement il obtint des rémissions complètes. Dans 3 de ces cas, le test de Coombs se négativa.

Depuis, les publications se sont multipliées. La même année, Gardner a ainsi obtenu trois succès.

Christol et Eyquem ont rapporté un cas traité ainsi pendant trois semaines. Au bout de trois mois (date de la publication), la guérison semblait apparente, malgré un test de Coombs encore faiblement positif.

Meyer relate six cas où il enrayer la poussée hémolytique. Parmi ceux-ci, l'un n'a pas eu de nouvelles poussées pendant quinze mois, un autre a eu une^{re} chute partielle plus rapide. Les quatre autres

134
ont présenté de nouvelles crises graves qui oblièrent à réadministrer les hormones ce qui permit de pratiquer la splénectomie avec succès.

Benhamou Ferrand Griguer rapportent également l'observation d'une femme de 55 ans qui à son entrée n'avait que 1.140.000 globules rouges. L'absence de splénomégalie, la présence d'auto-anticorps - (test de Coombs indirect +), l'échec des transfusions firent instituer un traitement par la cortisone (300 mgr par jour pendant sept jours, puis 200 mgr par jour pendant quinze jours) - On obtint une guérison en apparence définitive avec disparition des auto-anticorps.

Citons encore comme exemple, l'observation de Chevalier, Christol, et Calvert avec réaction de Coombs +, Les différentes thérapeutiques antianémiques, les transfusions, la splénectomie furent inefficaces. Le traitement par l'A.C.T.H. releva le nombre des globules rouges. La guérison se maintint plusieurs mois après l'arrêt du traitement et aucune rechute ne fut signalée.

Les publications affluent sur les résultats obtenus aussi bien à l'étranger. (Rosenthal, Schwartz, Harris et Diamond, Palmer...) qu'en France (Dreyfus, Dausset, et Vidal, Mallarmé, Eyquem et Fleury, Martin et Marchall Duhamel...)

Intéressante surtout est l'observation de Fontan sur une anémie hémolytique acquise chez une petite fille de cinq mois. La guérison clinique fut assez rapidement obtenue après quatre transfusions de sang, puis de suspension globulaire, et surtout par la cortisonothérapie. (75mgr par jour pendant 50 jours). - Les auto-anticorps chauds qui avaient disparu six semaines après le début du traitement réapparurent 2 mois plus tard. Puis l'enfant ne fut ramené que 8 mois après ce dernier examen. A cette date, on ne retrouva pas d'anticorps sériques libres et le test direct de Coombs se révéla négatif. - La guérison fut donc complète, tant clinique que biologique.

Quelques insuccès ont été également rapportés. Mais d'après les statistiques de Dausset et Malinvaud sur les anémies hémolytiques acquises par auto-anticorps chauds (54 cas), le taux de mortalité passerait de 50 % à 32 % depuis l'emploi de l'hormono thérapie. Ce traitement doit donc être pris en considération.

Quels que soient les résultats obtenus, il semble exister une BASE RATIONNELLE à l'emploi de ces substances.

En effet, grâce à elles, on arrive à faire

.....

baissier letaux des anticorps sériques, comme l'ont montré Gardner, puis Hansen Or, on sait que l'action des auto-agglutinnines sur les globules rouges dépend de la concentration de ces substances. Si cette dernière est faible, l'hémolyse cesse. Le rôle de la cortisone et de l'A.C.T.H. consiste donc non pas à inhiber l'hémolyse elle-même mais plutôt la formation de ces auto-agglutininnes.

Comme nous l'avons déjà dit, c'est dans le tissu réticulo-endothélial que se forment ces auto-anticorps qui sont de véritables globulines immunes. La rate est le principal lieu d'origine. Le foie, les ganglions, et certains autres organes contenant eux aussi du tissu réticulaire participent également à la formation de ces auto-agglutininnes. Ainsi s'explique-t-on la persistance inconstante de la déglobulisation après splenectomie.

La cortisone et l'A.C.T.H. ont pour rôle d'empêcher la formation des anticorps en altérant le métabolisme normal des cellules réticulaires. Ce mécanisme a été étudié spécialement par l'Andersen, Schaeter, Lowe. D'après eux de nombreuses enzymes utiles à l'anabolisme des protides et de l'acide nucléique sont efficaces grâce aux radicaux sulfhydriles. Ces derniers étant inhibés par la cortisone et l'A.C.T.H., le métabolisme des cellules réticulaires est alors altéré, et la formation des auto-anticorps par ces cellules arrêtée ou très ralentie.

Suspend-on le traitement hormonal de nouveaux anticorps peuvent ainsi réapparaître.

On comprend d'autre part que sous l'action de cette thérapeutique très longtemps poursuivie, le test de Coombs puisse finir par se négativer. Des cas ont été signalés par Dameshek, Mallarmé. Cette négativation a également été obtenue chez une jeune fille de 17 ans par Marchallet ses collaborateurs. Ils estiment que la négativation du test de Coombs obtenue plaiderait en faveur du fait que la cortisone agirait :

- en luttant contre l'erythrophagocytose.
- en empêchant la formation des anticorps.
- tout en restant sans action sur les antigènes.

Coste, Mallarmé et Bourrel attribuent également à l'hormonothérapie un rôle d'excitation médullaire. En effet elle activerait la maturation et la mobilisation cellulaire.

Sur le plan clinique, l'hormonothérapie "intensive, adéquate, et prolongée" (Dameshek) donne des résultats généralement très satisfaisants.

Dès les premiers jours, elle améliore l'état général. Le malade retrouve son appétit, ses forces reprennent du poids. L'action euthrophique de la cortisone est bien connue, et on ne peut s'étonner de ces résultats qu'il faut modérer par un régime déchloruré.

L'anémie regresse, l'ictère de même, et les urines s'éclaircissent, la rate et le foie diminuent de volume.

L'ascension des globules rouges est plus ou moins rapide, aidée quelquefois par les transfusions. Lejeune estime que, généralement après dix jours de traitement, le gain globulaire est d'environ 1 million au mm³, et que les malades tolèrent mieux les transfusions.

Dameshek insiste sur l'amélioration de la vitesse de sédimentation.

Surtout les stigmates biologiques de l'hémolyse régressent.

Dès que la quantité des globules rouges s'accroît les réticulocytes et les erythroblastes disparaissent du sang périphérique, la réaction erythroblastique médullaire s'atténue.

La bilirubinémie indirecte devient normale, ainsi que l'urobilinurie, et le taux excessif de l'urobilinogène fécal.

Fait capital, ce traitement provoque une régression des stigmates immunologiques. - Fréquemment le test de Coombs disparaît rapidement, mais des récides surviennent et les tests se positivent à nouveau après une période de rémission plus ou moins longue : 3 à 6 mois (Hennequin).

Mais la persistance de la négativation a été observée, comme nous l'avons déjà dit. L'observation de Fontan en est un exemple.

Sachant l'heureux effet de ces hormones sur la prolifération maligne du système lymphoïde nous employons la cortisone dès le début de l'affection de NOTRE NOURRISSON.

Les doses administrées quotidiennement sont de 100 à 150 mgr conjointement avec les transfusions. De 730.000 globules rouges, le chiffre remonte à 2.280.000 huit jours plus tard, puis baisse progressivement jusqu'à 930.000 le 25 Février. Les semaines suivantes une réglobulisation s'effectue, et l'enfant après avoir reçu 8.000 mgr de cortisone reste deux semaines sans traitement.

Il s'ensuit une rechute à 1.180.000 en avril -

rechute vite enrayée par des transfusions et de la cortisone. Du 12 au 17 avril, on administre ainsi à l'enfant une dose quotidienne de 150 mgr.

De nouveau l'enfant repart chez lui sans hormonothérapie. Une autre rechute ne tarde pas à se produire en Mai. A partir du 3 Mai, un traitement continu à la cortisone est décidé. Après avoir absorbé 1.000 mgr de cortisone à l'hôpital, l'enfant regagne le domicile familial le 14 Mai. Là, jusqu'au 10 Août, on lui fait prendre plus de 4.000 mgr de cortisone à doses dégressives (100 mgr pendant deux mois - 50 mgr pendant les deux semaines suivantes puis 25 mgr durant dix jours).

On essaie encore d'arrêter l'hormonothérapie. Une conséquence grave s'ensuit puisque à son entrée à l'hôpital le 23 Août (13 jours après l'arrêt du traitement) le nourrisson n'a que 700.000 globules rouges.

Le même fait se reproduit également un mois plus tard, puisque le chiffre des hématies n'est que de 400.000 : chiffre le plus bas de toute l'évolution. L'enfant est encore resté précédemment trois semaines sans cortisone-après en avoir reçu quotidiennement 150 mgr une dizaine de jours. A cette époque (23 Septembre 1954) après une série de transfusion l'hormonothérapie est reprise sans interruption.

Ainsi nous constatons que, durant les neuf premiers mois de la maladie, tout arrêt de traitement à la cortisone est suivi d'une rechute.

Nous n'arrivons à maîtriser ces crises de déglobulisation qu'à partir du moment où nous associons à la cortisone de l'A.C.T.H. - Avec près de deux milles milligrammes d'A.C.T.H., la régénération globulaire est accélérée, atteignant le 1er Janvier 1955 plus de 5 millions avec 100 % d'hémoglobine. Le but est ainsi atteint. Il ne reste plus qu'à maintenir ce résultat - ce qu'on essaie en continuant la cortisone à doses dégressives jusqu'au 25 mars (l'arrêt de l'A.C.T.H. étant dû à une intolérance de l'enfant aux injections intra-musculaires). Le jeune malade a ainsi absorbé depuis le début de son affection plus de 27.000 milligrammes de cortisone.

L'arrêt du traitement n'a alors pour conséquence qu'une légère rechute en Juillet 1955, et depuis, l'état de l'enfant est satisfaisant.

Les erythroblastes qui n'ont commencé à apparaître dans le sang périphérique que trois mois après le début de l'évolution se sont maintenus jusqu'en novembre 1954. Depuis cette date, l'enfant n'a

pas présenté de grandes grises de déglobulisation et les normoblastes n'ont pas été retrouvés.

L'influence eutrophique de la cortisone s'est fait sentir au cours du traitement. En effet l'état général et la courbe de poids de l'enfant ont été très peu perturbés pendant toute la durée de l'affection. Pour éviter toute rétention hydro-saline, nous avons mis l'enfant au régime déchloruré, spécialement au lait Pennac pendant les premiers mois.

L'hormonothérapie instituée a donc été intensive et prolongée.

Elle a été intensive à un nourrisson de six mois ne pesant même pas huit kilogs, nous avons administré quotidiennement 100 ou 150 mgr de cortisone et un an plus tard, nous avons adjoint 50 mgr d'A.C.T.H. à 50 mgr de cortisone, comme traitement d'entretien - elle a été prolongée quatorze mois !

Depuis mars 1955, c'est-à-dire depuis plus de 8 mois, l'état de l'enfant ne nécessite aucun traitement (la légère rechute de Juillet a regressé spontanément). Une telle rémission ainsi obtenue, grâce à l'hormonothérapie, infirme donc le diagnostic de leucose. Elle n'est pas non plus en faveur d'une maladie de Blockfand-Diamond puisque le maximum de rémission observée n'a été que de quelques mois, et ces cas sont rares !.

Elle semble donc se présenter comme un argument de grosse valeur pour le diagnostic d'anémie hémolytique acquise.

Nous savons qu'au cours de cette affection, l'inhibition de synthèse des auto-anticorps sériques a lieu tant que dure l'hormonothérapie. Toute suspension de ce traitement permet donc une nouvelle formation d'anticorps, l'antigène étant toujours présent. Lejeune insiste sur la fréquence des rechutes après arrêt du traitement : "Sur 40 bons résultats immédiats de la cortisone et de l'A.C.T.H. récoltés dans la littérature, nous notons 17 rechutes mentionnées, et ce chiffre correspondant à des délais très courts d'observation est certainement inférieur à la réalité."

Chez notre petit malade, les 9 rechutes ainsi observées dans les neuf premiers mois peuvent donc être ainsi expliquées.

Mais il est reconnu actuellement qu'après un traitement hormonal prolongé et continu, on peut assister à une diminution très importante et parfois même à une disparition complète des anticorps. Dameshek a ainsi observé trois rémissions

.....

complètes avec négativation du test de Coombs. Heimeyer rapporte une rémission complète chez un malade de 64 ans. Marchal et Duhamel ont observé également un cas où le test de Coombs s'est négativé depuis seize mois. Le cas de Fontan a abouti lui aussi à une guérison biologique totale. Sur 50 observations étudiées dans la littérature, Lejeune relève 12 négativations du test de Coombs.

Le retard apporté à nos recherches immuno-hématologiques peut donc être la cause de l'état négatif de tous ces examens entrepris après plus d'un an de traitement, lors de numérations globulaire peu perturbées.

L'A.C.T.H. et la cortisone donnent généralement des résultats identiques. Ce n'est pas le cas de notre observation. Il semble bien, comme nous l'avons déjà dit, que la rémission obtenue soit surtout attribuable aux deux milles milligrammes d'A.C.T.H.

Cette inégalité d'action a déjà été signalée dans quelques cas d'anémie hémolytique acquise. De Gruchy rapporte quatre cas. Etess: un cas.

Dameshek et Rosenthal relatent l'observation d'un malade rechutant malgré l'administration de 200 mgr de cortisone par jour. La substitution de l'A.C.T.H. fut suivie d'une rémission des symptômes. On reprit ensuite la cortisone, ce qui n'interrompit pas alors la bonne marche de l'évolution.

Meyer et ses collaborateurs préconisent l'A.C.T.H. Ils relatent le cas d'une femme de 43 ans, chez laquelle des doses adéquates de cortisone administrées pendant deux semaines ne pouvaient réparer le processus hémolytique. L'A.C.T.H. remplaça ce traitement et provoqua au bout de cinq jours une augmentation nette des globules rouges. Ces derniers atteignirent 4.500.000 en quelques semaines. Au moment où l'article fut rédigé, le test de Coombs était encore faiblement positif, c'est-à-dire six semaines après le début de la maladie.

Par contre, Aitchison et Lejeune semblent donner la préférence à la cortisone. En effet, Lejeune préconise l'A.C.T.H. seulement en traitement d'attaque à une dose moyenne de 100 mgr, et il substitue ensuite comme traitement d'entretien la cortisone à raison de 50 à 100 mgr par jour.

En 1952, Rosenthal, Spaet, Goldenberg et Dameshek ont utilisé l'hydro-cortisone à des doses quotidiennes de 100 ou 200 mgr dans quatre cas d'anémie hémolytique acquise dont trois étaient associés à une leucémie lymphoïde chronique. Ils constatèrent que le composé F de Kendall était plus actif per os que par voie parentérale, mais restait moins

efficace que la cortisone.

En effet, ils observèrent une seule rémission complète. Un autre malade eut une rémission partielle qui devint totale quand on substituera la cortisone à l'hydrocortisone.

Ainsi le traitement hormonal a abouti à un succès chez notre jeune malade. Mais l'amélioration obtenue depuis huit mois. (Depuis MARS 1955, l'enfant est toujours sans traitement) persistera-t-elle ? Devrons nous reprendre l'hormonothérapie et la continuer très longtemps, ou envisager une autre thérapeutique ?

Les injections intra-veineuses d'ypériteazoté ont été effectuées avec l'espoir de diminuer les anticorps circulants en détruisant le tissu lymphatique. Les essais de Dameshek, Meyer, Eyquem.... ont été suivis d'insuccès (une fois cependant, une rémission complète de deux ans fut obtenue, mais au prix d'une thrombocytopénie, et d'une leucopénie angoissantes). L'or radio-actif, l'uréthane, la radiothérapie n'aboutissent également qu'à des échecs.

Aussi, en l'absence de contre-indication, est-ce à un traitement CHIRURGICAL que nous recourrons au besoin.

Les travaux electrophorétiques de Benhamou ont montré, comme nous l'avons déjà dit, que les auto-agglutinines prennent naissance dans les cellules réticulaires, spécialement dans la rate. Ce t organe est également le siège essentiel de l'hémolyse intratissulaire et "le principal régulateur et inhibiteur de la moëlle osseuse". (Dameshek). Il est donc logique après échec prolongé du traitement médical (un an au minimum) de tenter une splenectomie pour abaisser le taux des anti-corps et favoriser la réglobulisation.

La splenectomie a à son actif de nombreux succès. Dameshek mentionne 21 succès sur 46 opérés Dreyfus, Dausset et Vidal : 3 sur 5 - Dausset et Malinvaud : 8 sur 16 - Van Loghem : 21 sur 46.

Mais les statistiques ne sont pas toujours aussi satisfaisantes. Sur 7 malades splenectomisés, Lejeune ne relève qu'un bon résultat. Dacie n'en note que 4 sur 12.

Le succès de la splenectomie est malheureusement imprévisible. Des cas très semblables au point de vue clinique, hématologique, réaction d'agglutination peuvent réagir différemment.

Une guérison totale clinique et hématologique est possible. Plus souvent les tares sanguines persistent, mais l'hémolyse est moindre, compensée par l'hématopoièse. Ces malades peuvent avoir une existence normale, mais restent toujours fragiles.

...../.....

L'évolution après splenectomie n'est pas toujours aussi favorable. La mort peut survenir par complication post-opératoire. Et surtout, une forte crise de déglobulisation peut se produire quelque temps après l'intervention. D'après Dameshek, ces rechutes s'observent surtout chez les malades continuant à présenter des anticorps après l'intervention. Il insiste sur le fait que ces sujets peuvent faire une poussée de déglobulisation à n'importe quel moment. Par contre, la diminution ou la négativation des tests après l'intervention éloigne les rechutes.

Sur 16 malades splenectomisés, Dausset et Malinvaud ont obtenu 2 guérisons rapides, 4 guérisons cliniques mais non biologiques et 8 échecs.

Au dernier congrès d'Alger, on a estimé qu'actuellement 50 % des sujets tirent vraiment bénéfice de la splénectomie.

Il semble donc que cette thérapeutique soit à envisager chez notre jeune malade, si de nouvelles crises de déglobulisation surviennent, et restent insensibles quelques semaines à l'hormonothérapie.

On ne le fera que si le taux des globules rouges est supérieur à 3 millions, - taux atteint au besoin par exsanguino-transfusion. Il sera bon de faire avant l'intervention une cure d'A.C.T.H. pour :

- 1) Améliorer l'état général,
- 2) Réduire l'anticorps hémolytique et l'activité hémolytique.
- 3) Augmenter la tolérance aux transfusions.

Dausset et Malinvaud conseillent d'arrêter ce traitement une dizaine de jours avant l'intervention et de le reprendre après. Il est logique de craindre que le maintien du traitement hormonal jusqu'à l'intervention et dans les jours qui la suivent immédiatement puisse présenter des inconvénients pour la cicatrisation de la plaie opératoire. Toutefois Meyer, Miller, Linmann et Bethall affirment que la cicatrisation n'est généralement pas troublée.

Ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines que l'on pourra juger de l'efficacité de cette intervention (Dausset et Malinvaud).

Au dernier congrès d'Alger de 1955, on a estimé que les récidives cliniques ou biologiques peuvent se produire après un laps de temps indéterminé de quelques jours à 5 ans.

Elliot et Hyman ont associé la cortisone et

.....

l'A.C.T.H. à la splenectomie chez 6 malades sur 12 atteints d'anémie hémolytique acquise. Ils estiment que l'effet a été probablement bénéficiaire dans 2 cas, probablement vital dans 1 cas, et nul dans 3 autres cas.

Récemment, au dernier congrès d'Alger, Mr le Professeur J. BERNARD et MATHE ont fait remarquer que dans le cas d'échec immédiat après splenectomie un traitement hormonal bien conduit peut entraîner une guérison ou tout au moins une amélioration dans 50 % des cas.

Ainsi l'hormonothérapie est indiquée dans l'anémie hémolytique acquise non seulement avant toute tentative de splenectomie, mais aussi après cette intervention. Elle a transformé le pronostic de cette affection.

-:-:-:-:-

CONCLUSIONS

Ainsi nous rapportons l'observation très détaillée d'un nourrisson suivi depuis 22 mois pour une anémie grave à rechutes : 10 en 18 mois.

Cette anémie normochrome nous a particulièrement retenus pour les raisons suivantes :

1°) Chaque crise de déglobulisation a été généralement accompagnée de l'émission d'urines rosées ou mêmes rouges :

2°) A cinq reprises la vie du malade a été en danger - le taux des globules rouges étant descendu à un million ou au-dessous (une fois même à 400.000) :

3°) Les fortes crises de déglobulisation ont été jugulées par les transfusions (36 totalisant 3 litres 735 de sang) et prévenues par l'hormonothérapie. En effet la cortisone (30 grs) et surtout l'A.C.T.H. (2gr.) semblent avoir freiné et très probablement même enrayé l'anémie presque complètement.

Cette observations nous a d'autant plus intéressée qu'elle a été l'objet d'une erreur de diagnostic.

En effet la présence de cellules mononucléées jeunes ressemblant à des leucoblastes nous a longtemps induits en erreur. Mais :

1°) la clinique (où manquent le syndrome général gravissime d'allure infectieuse avec manifestations bucco-pharyngées, splénomégalie adénomégalie et hémorragies) :

2°) la durée de l'évolution qui atteint actuellement 22 mois : s'inscrivent contre une leucose aigue.

L'absence d'antécédents héréditaires et d'altérations qualitatives des hématies de ce nourrisson ne nous permet pas de penser à une maladie de Minkowski-Chauffar ou à une autre affection hématologique génotypique.

Une érythroblastose chronique ne peut être envisagée devant le manque de prolifération importante d'érythroblastes dans le sang et la moelle.

Il nous reste alors deux diagnostics :

A) l'anémie hypoplastique du petit enfant ou

.....

maladie de Blackfand-Diamond.

Mais certains faits ne s'inscrivent guère en faveur de cette hypothèse. Ce sont :

1°) La rapidité des crises de déglobulisation évoluant brutalement en quelques jours et s'accompagnant de l'émission d'urines rosées ou rouges :

2°) l'absence de l'érythroblastopénie sanguine et médullaire :

3°) la durée de la rémission obtenue par la thérapeutique (l'enfant n'a pas été traité depuis 8 mois)

B) l'anémie HEMOLYTIQUE ACQUISE

C'est à ce diagnostic qu'il semble falloir s'arrêter devant les phénomènes suivants :

1°) l'anémie qui domine le tableau clinique anémie normochrome se traduisant cliniquement par une pâleur intense, et hématologiquement par des chiffres de globules rouges oscillant aux environs de un million pendant plusieurs mois.

2°) l'évolution de l'anémie par poussées : 10 en 18 mois

3°) la présence d'autres signes traduisant l'hémolyse.

a) Cliniquement :

- subictère des conjonctives ;
- urines rosées, parfois même rouges ;
- selles restant colorées ;
- splénogalie modérée. (Ce signe est même inconstant. Mais dans quelques cas d'anémie hémolytique acquise, des splénogalies très modérées ont été observées.)

b) Biologiquement :

- érythroblastose sanguine et médullaire (sans excès)
- hyperbilirubinémie
- hémoglobininurie très probable (malheureusement non prouvée en raison d'une déficience de laboratoire).

L'état négatif de notre étude immuno-hématologique commencée seulement onze mois après le début du traitement, ne nous permet pas d'écarter le diagnostic D'ANEMIE HEMOLYTIQUE ACQUISE PAR AUTO-ANTICORPS SERIQUES SECONDAIRES A UNE AFFECTION A VIRUS devant les arguments suivants :

10) l'épidémie de grippe et d'hépatite à virus dans l'agglomération et dans la famille :

2°) l'influence du traitement qui peut entraîner une disparition complète de tout anticorps décelable et la négativation du test de Coombs.

En effet bien que les transfusions nous aient permis de maîtriser les crises de déglobulisation, il semble que le véritable succès obtenu soit imputable à l'hormono-thérapie, spécialement à l'A.C.T.H. Depuis l'utilisation de cette dernière à doses importantes et prolongées, nous n'avons jamais eu à faire face à d'aussi fortes poussées anémiques que précédemment.

Le traitement hormonal a vraisemblablement diminué la formation des auto-anticorps. Devons-nous parler de guérison complète devant une numération globulaire de 3.450.000 globules rouges (le 29 novembre 1955), et l'état négatif de nos tests immuno-hématologiques les mois précédents ? La longue durée de la rémission actuelle nous y incite. Mais nous ne pouvons le certifier. Des rechutes à intervalles éloignés ont été signalées. Si elles survenaient une splénectomie serait effectuée pour supprimer le principal lieu d'origine des auto-anticorps. Elle serait suivie d'hormonothérapie pour inhiber fonctionnellement le système réticulaire restant.

De cet exposé nous retenons surtout :

1°) la nécessité d'une étude immuno-hématologique complète chez tout nourrisson atteint d'anémie grave à rechutes, malgré la rareté de l'anémie hémolytique acquise à cet âge.

2°) l'influence heureuse de l'hormonothérapie capable de maîtriser l'anémie, et par suite de transformer le pronostic.

[illegible]

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

- AITCHISON (J_D) Hemolytic Anemia treated by A.CTH and splenectomy
(BRIT. MED.J. 1953_480I,78)
- ASCHKENASY_Maladies des globules rouges et desordres endocriniens_Le
rôle des glandes endocrines dans l'erythropoïèse (Le Sang
N° 2 1952)
- BAKX, VAN LOGHEM et KLOMP : "VOX SANGUINIS" Août 1953 III 78
- BENHAMOU,FERRAND, et GRIGUER Anémie hémolytique avec auto anticorps
traitée par la cortisone (ALG,MED. 1954, 69I_693)
- BERNARD J. : Le SANG (Collection Flammarion)
- La LEUCOSE aigue Remarques cliniques Difficultés du
diagnostic (REVUE DU PRATICIEN 1er Octobre 1955)
- Anémie hémolytique aigue (GAZETTE MEDICALE _Août _ 1952)
- BERNARD J. et INCEMAN et HOVANE Les Anémies hypoplastiques du, petit
enfant _ (SEMAINE DES HOPITAUX _27 _ 14 OCTOBRE 1951)
- BERNARD J. et MATHE G. DELORME,BARNOUD Les Leucoses du très jeune
enfant à propos de dix observations (ARCHIVES FRANCAISES
DE PEDIATRIE N°5 Tome I2_ 1955)
- BERNARD J. et MATHE G. Rate, anticorps et syndromes immuno_hématologi-
ques (XXXème Congrès français de Médecine_Alger 1955
4I à 79)
- BERNARD J. Etude clinique et nosologique de l'hémolyse aigue familiale
(SEM des HOP. PARIS 1950 N°_67)
- BOIVIN P. Syndromes Hémolytiques par auto_antikorps (BULLETIN MEDICAL
1er Juin 1953)
- BOIVIN, PAOLETTE, TUBANA,SCHAPURA,DAUSSET,et J. BERNARD : Anémies des
Leucose aigues (SEMAINE des HOPITAUX 30 Mars 1955)
- BOORMANN (K.E.) DODD et LOOTIT (J.F.) Hemolytic icterus congenital and
acquired (LANCET 1946 250 8I2_8I4)
- BORBOLLA,BARQUET,CHEDIAK (A) Anémie hémolytique d'étiologie virale
(Revue de la littérature) Présentation d'I cas au cours
de la convalescence d'une varicelle avec test de Coombs+
(REVISTA CUBANA de PEDIATR_1952 25 557_564)
- BOULET,SERRE; MIROUZE et BARJON Hépatite épidémique anémique Présence
d'anticorps (SOCIETE MEDICALE DE MONTPELLIER 18 Mars 1955)
- BOUSSER,CHRISTOL,DAUSSET,RAMPON,JALLUT,MERRY_Episode érythroblastopeni
que ayant masqué le début d'une hémolytique chronique
avec auto anticorps PRESSE MEDICALE 1er Octobre 1955

- CAZAL P. Introduction à l'étude des anémies hémolytiques par auto anticorps (SOCIETE MEDICALE DE MONTPELLIER 18 Mars 1955)
- CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R., LOUBATIERES R., CAMPO C. et RIBSTEIN M.: Anémie hémolytique mortelle par auto anticor au cours d'un syndrome de réticulite d'origine virale probable chez un nourrisson : action temporaire du traitement cortisonique sur l'hémolyse Etude histologique (SOCIETE DE PEDIATRIE de la Région Provençale - MARSEILLE 6 Décembre 1953)
- CHEVALLIER P. Les hémopathies chroniques (Monographies médicales N° 22 Juin 1952)
- CHEVALLIER, CHRISTOL, CALVERT Anémie hémolytique acquise traitée avec succès par l'A.C.T.H. (Presse Médicale 1951 p. 753)
- CHRISTOL Les frontières des leucoses (REVUE du PRATICIEN 1er Octobre 1955)
- CHRISTOL, EYQUEM Action thérapeutique remarquable de l'A.C.T.H. dans un cas d'ictère hémolytique acquis (Le SANG N°1 1952)
- COSTE F. MALLARME J., BOUREL M. Place de la corticothérapie dans le traitement des hémopathies (ANN de MED 1953, 54, 377-430)
- DACIE (J.V.) Sur le rôle des auto anticorps dans la maladie hémolytique humaine (REVUE d'HEMATOLOGIE Tome 6 N° 3 1951 267-286)
- DAMESHEK W. Anémie hémolytique acquise Physiopathologie Considération sur l'auto immunisation et le traitement (REVUE d'HEMATOLOGIE Tome 6 N°3 1951 255-267)
- DAMESHEK and.: ROSENTHAL The treatment of acquired hemolytic anemia With a note on the relationship of periarteritis nodosa to hemolytic anemia (MED.CLIN of N.A.M. 1951 1423-1440)
- DANAN J. Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique acquise d'évolution chronique avec auto anticorps chez l'enfant THESE - BORDEAUX 1953
- DAUSSET J. Les Anémies hémolytiques (PRESSE MEDICALE 1950 58 P.1168-1169)
- DAUSSET et VIDAL G. Les anémies d'origine plasmatique (FRANCE MED. 1951 8 p.5-7)
- DAUSSET J. L'hormonothérapie des hémopathies malignes et de leurs complications immunologiques par auto anticorps (CONCOURS MEDICAL 1953, 75 p.3851-3857)
- DAUSSET J. et MALINVAUD G. Les anémies hémolytiques acquises avec auto anticorps 54 cas (SEMAINE des HOPITAUX PARIS 1954 54-55 p.1130-1137)
- DEBRE et LELONG PEDIATRIE Collection Flammarion Tome II

- DENYS G. et VAN DEN BROUCKE : ARCH. FRANC PEDIATRIE 1947 4 p.205
1947_3 p.210
- DREYFUS, DAUSSETJ., et VIDAL G. Etude clinique et hématologique de
12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto anticorps
(REVUE d'HEMATOLOGIE Tome 6 N° 3 1951 349-369)
- ELLIOT R.H. et HYMAN G.M. (NEW YORK) La splenectomie la cortisone
et la corticotrophine dans le traitement de certaines dys-
crasies sanguines (SURGERY vol. 36 N° 3 Sept. 54)
- EYQUEM A. Problèmes immunologiques liés au diagnostic et au traitement
des anémies hémolytiques acquises (REVUE d'HEMATOLOGIE TOME6
N° 3 1951 p.334_349)
- FONTAN, VERGER, MARCHAND, MOULINIER Anémie hémolytique acquise du nour-
risson avec présence d'auto anticorps chauds agglutinants
(ARCH.FRANC. de PEDIAT. Tome 12 1955 N° 3 p.323_326)
- GASSER C. et HOLLANDE C. Anémie hémolytique acquise aiguë provoquée
par des auto anticorps, accompagnée de purpura thrombocyto-
pénique, chez un nourrisson de sept semaines (REVUE d'HEMATO-
LOGIE Tome 6 N° 3 1951 p.316_334)
- GERNEZ RIEUX M. GOUDEMLAND, et SAMAILLE Les hemoglobinuries avec auto
anticorps (XXXème Congrès de Médecine Alger 1955 p.199 à 225)
- GIRAUD, BERNARD & BADELLI (MARSEILLE) _ (PEDIATRIE _ hemat. Tome 9
N° 5 1955)
- GRAHAR Immuno chimie des anticorps (5ème congrès européen d'hématolo-
gie_Fribourg 20_24 SEPT. 1955 _compte rendu d : PRESSE Mé-
dicale 23 NOV 1955 par J. BERNARD)
- GRAILLY, LEGER, MOULINIER _Un cas d'anémie hypoplastique chronique avec
auto anticorps (PRESSE MEDICALE 23 NOVEMBRE 1955)
- HEILMEYER (Klin, Woehr_Ier Octobre 1952)
- HENNEQUIN Contribution des anémies hémolytiques acquises THESE DE
NANCY 1953
- JEUNE REVOL : La Maladie de Blackfan_Diamond : anémie par erythrogé-
larbre, nèse imparfaite Son traitement par A.C.T.H. et cortisone
LOAEC (PEDIATRIE _Tome 9 N° 5 1954)
- LEDDEMER Les Anémies hémolytiques (REVUE du PRATICIEN 11 MAI 1953)
- LEJEUNE Les Syndromes hémolytiques THESE LYON 1954
- LELONG, JOSEPH, POLONOWSKI, DESMONTS, & COLIN : Anémie chronique avec
arrêt de la maturation normoblastique (ARCH. FRANC. de
PEDIATRIE 8_ 1951)

- LEMAIRE, LOEPER, BOIRON, & DAUSSET Anémie hémolytique aiguë avec auto-anticorps actif seulement sur les hématies traitées par une enzyme protéolytique Etude d'une étiologie virale possible (PRESSE MEDICALE 1954 p.1487)
- LEMAIRE & DEBRAY Les anticorps en pathologie en général (XXXème congrès français de médecine Alger 1955)(p.3 à 41)
- LEREBoullet & CHRISTOL Les maladies en 1953 (REVUE du PRATICIEN 21 M.I 1954)
- van LOGHEM, MENDES DE LEON & MIA VAN DER HAAT Recherches sérologiques dans les anémies hémolytiques acquises, étude spéciale sur la spécificité des anticorps (XXXème congrès français de médecine Alger 1955 p.79 à 109)
- LOUBET Les agglutines froides (PRESSE MEDICALE 18 DEC 1954)
- MALLAME, MARTIN, EYQUEM & FLEURY Le traitement de l'ictère hémolytique par l'A.C.T.H. Son action contre les auto anticorps (Le SANG N° 7 1951)
- MARCHAL, DUHAMEL, EYQUEM & LAVERGNE Anémie hémolytique acquise guérie par l'A.C.T.H. et la cortisone en association avec des perfusions globulaires concentrées (SEM. des HOP. PARIS 1954 -
I5 -
& de la cortisone
- MARCHAL, DUHAMEL, GERVAIS, TOULOUSE La place de l'A.C.T.H. dans le traitement des hémopathies (SEM. des HOP. PARIS 1954 I5)
- MATHE G. Les tests de l'hémolyse (REVUE du PRATICIEN) 1er Juin 1953
- MEYER (L.M.) RITZ (M.D. & N.D.)-BROOKLYN Utilisation de la cortisone dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise (The Journal of the American Medical Association June 19 1954)
- OLMER, MURATOIRE & CARCASSONNE Les anémies hémolytiques par auto anticorps Etude clinique et thérapeutique (XXXème congrès français de médecine Alger 1955 p.109 à 165)
- OLMER & MURATOIRE Les anémies génotypiques (REVUE DU PRATICIEN 11 MAI 1953)
- OLLIVELLI Min. Med. 1953,44, 903
- RAVINA, DELARUE, MALLAME, EYQUEM Les anémies hémolytiques et les difficultés de leur traitement (ANNALES DE MEDECINE 1951)
- ROSE & NABARRO : 4 Cas d'anémie hémolytique acquise de l'enfance traitée par l'A.C.T.H. (ARCH of DISEASE in CHILDHOOD AVRIL 1954 I38, 87_ 99)
- ROSENTHAL, SPAET, GOLDENBERG and DAMESHEK Traitement de l'anémie hémolytique acquise par l'acétate de compound F (LANCET 1952,262 II35_II40)
- SOLIGNAC Diagnostic des anémies de l'enfance (FRANCE MEDICALE AVRIL 1952)
- THOMAS Anémies hémolytiques acquises (REVUE DU PRATICIEN 1er Octobre 1955)

UNGER, WIELER, & DOLEIN REVUE d'HEMATOLOGIE 1952, 7, 495_

VERGER, MOULINIER, Melle MARTIN, DANAN Anémie hémolytique d'évolution
chronique chez l'enfant (PRESSE MEDICALE 24 JUILLET 1954

VERGER & LEGER Anémie hypoplastique de la 1ère enfance (Anémie de
BLACK fond DIAMOND) ARCH, FRANC de Pédiatrie 10 - 328 -
N° 3_1953

Vu le Président de thèse :

Professeur CATHALA

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

